

Aus dem Orthopädisch-Unfallchirurgischen Zentrum  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
Direktor: Prof. Dr. med. Hanns-Peter Scharf

**Analyse unterschiedlicher Verfahren der matrixassoziierten autologen  
Chondrozytentransplantation bei der Behandlung von Knorpeldefekten des  
Kniegelenkes.**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu Heidelberg

vorgelegt von  
Benjamin Helmert

aus  
Leimen

2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: PD Dr. med. Stefan Fickert

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	2
1.1 Bedeutung von Knorpeldefekten .....	2
1.2 Aufbau und physiologische Eigenschaften des Gelenkknorpels .....	3
1.3 Pathogenese und Klassifikation von Knorpelschäden .....	6
1.4 Therapieverfahren .....	8
1.4.1 Konservative Therapieverfahren .....	8
1.4.2 Operative Therapieverfahren .....	8
1.5 Fragestellung und Zielsetzung .....	15
2 MATERIAL UND METHODEN .....	16
2.1 Studienaufbau .....	16
2.1.1 Einschlusskriterien .....	16
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	16
2.1.3 Aufnahme und präoperative Diagnostik .....	17
2.1.4 Zuteilung zum jeweiligen Verfahren .....	17
2.2 Matrix-assoziierte autologe Chondrozytentransplantation (MACT) .....	18
2.2.1 Operationsverfahren .....	18
2.3 Postoperative Nachbehandlung .....	20
2.3.1 Knorpelretransplantation retropatellar .....	20
2.3.2 Knorpelretransplantation Femurkondyle .....	22
2.4 Patientenzentrierte Ergebnisevaluation und klinische Funktionsergebnisse .....	22
2.4.1 Lysholm - Score .....	22
2.4.2 International Knee Documentation Committee - Score (IKDC) .....	23

2.4.3 short form - 36.....	23
2.4.4 Tegner - Aktivitäts - Score.....	23
2.4.5 Visuelle Analogskala Schmerz (VAS).....	24
2.6 Statistische Methoden.....	24
3 ERGEBNISSE .....	25
3.1 Deskriptive Statistik und unerwünschte Ereignisse.....	25
3.1.1 Studienpopulation .....	25
3.1.2 Unerwünschte Ereignisse .....	27
3.2 Gesamtauswertung der Ergebnisse .....	29
3.2.1 Lysholm - Score .....	29
3.2.2 International Knee Documentation Committee - Score (IKDC) .....	30
3.2.3 Visuelle Analogskala Schmerz (VAS).....	32
3.2.4 Tegner - Aktivitäts - Score.....	33
3.2.5 short form - 36 - Score .....	35
3.3 Ergebnisanalyse nach Altersgruppen.....	39
3.4 Ergebnisanalyse nach Defektgröße.....	48
3.5 Ergebnisanalyse nach Defektlokalisation .....	56
3.6 Ergebnisanalyse nach Gruppierung in präoperativ erzieltm IKDC -Score.....	63
3.7 Ergebnisanalyse nach Symptombdauer bis zur Operation .....	70
3.8 Ergebnisanalyse nach Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D .....	77
4 DISKUSSION.....	83
4.1 Fragestellung, Patientenkollektiv und Methoden .....	83
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	84
4.2.1 Gesamtkollektiv .....	84
4.2.2 Altersgruppen.....	86
4.2.3 Defektgröße.....	87

4.2.4 Defektlokalisierung .....	89
4.2.5 Gruppierung in präoperativ erzieltm IKDC -Score.....	90
4.2.6 Symptomdauer bis zur Behandlung .....	90
4.2.7 Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D.....	92
4.2.8 Schlussfolgerung .....	94
5 ZUSAMMENFASSUNG .....	96
6 LITERATURVERZEICHNIS .....	98
7 ANHANG .....	107
8 LEBENSLAUF.....	115
9 DANKSAGUNG .....	116

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
BMI	Body-Mass-Index
CPM	Continous Passive Motion
ICRS	International Cartilage Repair Society
IKDC	International Knee Documentation Comittee
MACT	Matrixassoziierte Autologe Chondrozytentransplantation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetresonanztomographie
MFx	Mikrofrakturierung
OATS	Osteochondral Autograft Transplantation System
sf-36	Short Form 36 Health Survey
TAS	Tegner-Aktivitätsscore
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
VAS	Visuelle Analogskala Schmerz

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Bedeutung von Knorpeldefekten

Knorpeldefekte beim Menschen stellen ein häufiges Problem für Patienten und nach wie vor eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt dar und gelten in der Orthopädie und Unfallchirurgie als schwer zu therapieren.

Bei jungen Menschen entstehen Knorpeldefekte häufig als isolierte, lokalisierte Knorpeldefekte im Unterschied zu trauma- oder nekroseassoziierten Ursachen wie der Osteochondrosis dissecans, bei der der subchondrale Knochen beteiligt ist. Ein im jungen Alter geschädigter Knorpel entwickelt im Laufe des Lebens gegenüber der Durchschnittsbevölkerung ein bis zu 3fach erhöhtes Risiko für eine Arthrose (Mankin 1974; Messner and Gillquist 1996; Gilbert 1998). Die primäre Arthrose ist Ausdruck der mit steigendem Lebensalter zunehmenden Degeneration der Gelenke und keiner eindeutigen Ätiologie zuzuordnen. Im Gegensatz dazu lässt sich bei der sekundären Arthrose der frühzeitige Verschleiss vaskulären, immunologischen und metabolischen Ursachen sowie Traumata und Überbelastung der Gelenke durch Fehlstellungen und kongenitale Fehlanlagen zuordnen.

Laut Statistischem Bundesamt lagen im Jahre 2009 281 521 durchgeführte arthroskopische Operationen an Gelenkknorpel und Menisken (OPS 5-812) unter den vollstationär behandelten Patienten auf Platz 2 (Destatis 2010). Im gleichen Zeitraum belegte in der Liste der häufigsten Hauptdiagnosen aller vollstationär behandelten Patienten die Gonarthrose mit rund 113 000 Patienten und Patientinnen gar den ersten Platz (Destatis 2010).

Die sozioökonomische Bedeutung der degenerativen Gelenkerkrankungen zeigt sich auch an den direkten wie indirekten Kosten für das Jahr 2008. Für die Behandlung von Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems wurden im genannten Zeitraum 28 € Milliarden und für die Behandlung der Arthrose im speziellen 7 € Milliarden berechnet (Destatis 2010).

Neben den direkten und indirekten Gesundheitskosten verdeutlichen Erhebungen des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden zu den „verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren nach Krankheiten, Geschlecht und Ausfallart 2008 in Jahren“ den Stellenwert von Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates. Von insgesamt 4 251 000 Jahren Ausfall sind 506 000 Jahre auf Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und 70 000 Jahre auf die Arthrose zurückzuführen.

Der durch diese Zahlen belegte volkswirtschaftliche Schaden ist offensichtlich und zeigt die Notwendigkeit auf, frühzeitige Therapiemöglichkeiten und alternative Therapieformen zu entwickeln, die die Kosten der Arthrose für die Gesellschaft verringern.

Dabei sind die individuellen Folgen nicht berücksichtigt. Stärkste Schmerzen und Funktionseinschränkungen mit Mobilitätsverlust stellen eine erhebliche Minderung der Lebensqualität der Patienten dar. Für den älteren Menschen bedeutet dies nicht selten weniger am gesellschaftlichen Leben teilnehmen zu können oder gar den sozialen Rückzug. Die krankheitsbedingte Immobilisierung erhöht das Risiko für Folgeerkrankungen wie Muskelschwund, Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauserkrankungen, Stoffwechselstörungen und Depressionen. Bei jüngeren Menschen stehen häufig Probleme in Bezug auf Arbeitsfähigkeit im Vordergrund. Im Endstadium einer fortgeschrittenen Gonarthrose ist die Implantation eines sog. künstlichen Kniegelenks die letzte Therapiemöglichkeit. Da diese Therapie mit verschiedenen Komplikationen vergesellschaftet ist, kommt den gelenkerhaltenden Therapien mit dem Ziel der Krankheitsverzögerung ein besonderer Stellenwert zu. Hierfür wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Operationsmethoden entwickelt und verwendet. Dazu zählen die Arthroskopie mit Debridement und Lavage (Baumgaertner, Cannon et al. 1990), die Pridie-Bohrung (Pridie 1959), antegrade und retrograde Anbohrung (JW 1991), die Spongialisierung (Ficat, Ficat et al. 1979), die Mikrofrakturierung (Steadman, Rodkey et al. 1999), Abrasionsarthroplastiken (Johnson 1986; Johnson 2001) und Allografts (Mankin, Doppelt et al. 1983; Hangody, Kish et al. 1998) als direkte Maßnahmen am Knorpel sowie Korrekturosteotomien (Insall, Joseph et al. 1984; Nagel, Insall et al. 1996) als achskorrigierende und somit indirekt am Knorpel wirksame Therapieformen.

Eine weitere und moderne Therapieform stellt die autologe Chondrozytentransplantation dar, die 1994 erstmals von Brittberg et al. beschrieben wurde (Brittberg, Lindahl et al. 1994). Therapieziel ist die Defektfüllung mittels körpereigenen Zellen. Hierzu werden Knorpelzellen aus weniger belasteten Gelenkabschnitten entnommen und nach in-vitro Vermehrung in die Defektareale transplantiert.

## **1.2 Aufbau und physiologische Eigenschaften von Gelenkknorpel**

Im menschlichen Organismus finden sich 3 Arten von Knorpel, die sich in der Zusammensetzung ihrer Matrix unterscheiden und verschiedene funktionelle Anforderungen erfüllen.



1. Elastischer Knorpel
2. Faserknorpel
3. Hyaliner Knorpel

Wie alle artikulären Oberflächen des menschlichen Körpers sind auch die patellaren, tibialen und femoralen Anteile des Kniegelenkes mit hyalinem Knorpelgewebe überzogen. Dieser im Knie 4-8 millimeterdicke Überzug sorgt gemeinsam mit den knöchernen, bindegewebigen und muskulären Anteilen für die Kniegelenksfunktion.

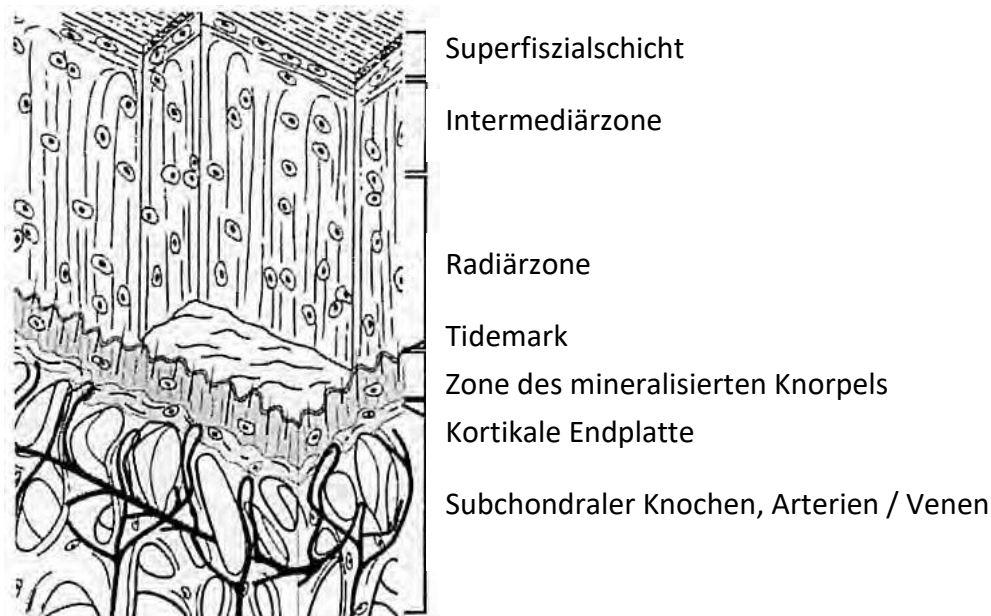
Zellulärer Bestandteil sind die Chondrozyten, die sich von mesenchymalen Zellen ableiten und in ihrer Gesamtzahl mit zunehmendem Alter abnehmen (Stockwell 1967). Die Chondrozyten machen 2-10% des Gesamtvolumens der humanen hyalinen Knorpelsubstanz aus, während der überwiegende Rest aus einer hochorganisierten dreidimensionalen extrazellulären Matrix (EZM) besteht. Die EZM setzt sich zu ca. 60-80% aus Wasser sowie zu 20-40 % aus Proteinen, Glykosaminoglykanen, Proteoglykanen und kollagenen Fasern zusammen. Dabei existieren im hyalinen Knorpel unterschiedliche Typen von Kollagenen. Den größten Anteil bilden mit 90-95 % des Gesamtkollagens das Kollagen Typ II. Etwa 3 % bestehen aus Kollagen Typ XI und 1 % aus Kollagen Typ IX. Außerdem kommen in geringen Mengen Kollagene der Typen V, VI und X vor (Rudert and Wirth 1998). Für die Homöostase dieses Netzwerkes ist dabei der Chondrozyt verantwortlich, der als stoffwechselaktiver Teil des Knorpels die EZM auf- und umbaut. Dabei lagert er sich in Gruppen, den sog. Chondronen, zusammen und mauert sich selbst ein.

Die mikroskopische Struktur des Gelenkknorpels ist charakteristisch und lässt sich in verschiedene Zonen aufteilen, welche sich in Größe, Form der Zellen, Orientierung zur Gelenkfläche und hinsichtlich metabolischer Aktivität unterscheiden.

Oberflächlich gelegen befindet sich die Superfizialschicht. Sie ist die dünnste Zone des Knorpels und hat mit den enthaltenen spindelförmigen, abgeflachten und inaktiven Chondrozyten die höchste Zelldichte. Die Kollagenfasern zeigen in diesem Bereich eine tangentiale Ausrichtung. Darunter schließt sich die Mittlere-, Intermediär- oder Tangentialzone an. Hier finden sich Chondrozyten von runder Struktur in kleine Gruppen und ein höherer Gehalt an Proteoglykanen (Rudert and Wirth 1998).

Die Ausrichtung der Kollagenfasern wechselt in dieser Schicht von einem tangentialen zu einem zum Knochen senkrechten Verlauf. Mit der Radiärzone folgt die breiteste Schicht im hyalinen Knorpel mit in länglichen Säulen ausgerichteten Knorpelzellen, die von radiär verlaufenden Fasern umgeben sind. In dieser Schicht ist der Proteoglykangehalt am höchsten, der Wassergehalt am niedrigsten. Die Fasern tauchen in die darunterliegende sog. Tidemark

ein, welche die Grenze zwischen der nicht-kalzifizierten und kalzifizierten Knorpelmatrix bildet. Die Trennschicht zwischen Knorpel und Knochen stellt die Zone des mineralisierten Knorpels dar, in der sich untergehende Knorpelzellen mit wenig metabolischer Aktivität finden lassen. Im integritätsfördernden zapfenförmigen Übergang strahlen die Kollagenfasern in den subchondralen Knochen ein und verleihen diesem Bereich so zusätzliche Stabilität (Martinek, Ueblacker et al. 2003).



**Abb. 1:** Schichten des hyalinen Knorpels mit subchondralem Knochen und Gefäßen  
(übernommen aus: Art. Subchondral Bone and Cartilage Disease, von Imhoff H. et al., 2000)

Dieser feingewebliche Aufbau sorgt für die biomechanischen Eigenschaften dieser Gewebeart. Eine Grundeigenschaft des hyalinen Knorpels ist durch Druck- und Biegeelastizität Impulsbelastungen abzufangen und ähnlich einem Wasserkissen zu verteilen. Darüberhinaus ermöglicht er das reibungsarme Rollgleiten der zwei korrespondierenden Gelenkflächen. In großem Maße entscheidend ist dabei die Anordnung der Kollagenfasern in der Grundsubstanz.

Mit dem Ausrichtungswechsel von vertikal in den knochennahen tiefen Schichten zu tangential in der oberflächlichen Schicht bilden sie ein trajektoriell System, das die bei Belastungen entstehenden Druck- und Zugspannungen aufnehmen kann.

Ein weiterer entscheidender Faktor hinsichtlich der mechanischen Belastbarkeit ist die hohe Interaktionsfähigkeit der Knorpelsubstanz mit Wasser. Diese basiert auf dem Wasserbindungsvermögen der Glycosaminoglycane (GAGs), die gebunden an das sog. core protein (Kernprotein) die Proteoglykane bilden (Roughley and Lee 1994).

Neben der Gleitfähigkeit erreicht Knorpel somit Zugstabilität und Druckelastizität (Buckwalter and Mankin 1998). Diese Knorpel­eigenschaften ermöglichen durch eine Gewichtsverteilung eine Entlastung des unter ihm liegenden Knochens (Cohen, Foster et al. 1998) und eine Festigkeit, die ein lebenslanges reibungsarmes Gleiten im Gelenk ermöglichen kann (Buckwalter 1983; Martinek, Ueblacker et al. 2003). Eine weitere Eigenschaft ist seine Festigkeit, die ein lebenslanges reibungsarmes Gleiten im Gelenk ermöglichen kann (Buckwalter 1983; Martinek, Ueblacker et al. 2003). Eine Besonderheit ist die nutritive Versorgung des artikulären Knorpels. Im Laufe der Entwicklung wird diese noch über Blutgefäße gewährleistet (Rudert and Wirth 1998), während der adulte humane hyaline Knorpel ein avaskuläres, alymphatisches und nicht-innerviertes bradytrophes Gewebe ist (Buckwalter 1983; Buckwalter and Mankin 1998). Die Versorgung erfolgt dabei mittels Diffusion über die Synovialflüssigkeit und durch Gefäße im Knochenmark unter dem Knorpel (Rudert and Wirth 1998). Bei der Aufrechterhaltung dieser Fähigkeiten spielt zur Ernährung des Knorpels, aber auch zu den Auf- und Umbauvorgängen die stetige intermittierende Belastung im Sinne von Durchbewegung eines (Knie-)Gelenkes eine wichtige Rolle (Mow, Holmes et al. 1984; Cohen, Foster et al. 1998).

### **1.3 Pathogenese und Klassifikation von Knorpelschäden**

Die Reaktion des Knorpels auf eine Verletzung unterscheidet sich von der vaskularisierter Gewebearten. Die klassische Einteilung in 3 Phasen mit Nekrose, Entzündung und Reparatur findet im Knorpel nicht statt. Bei rein chondralen Defekten ist eine Einwanderung von Entzündungszellen durch das Fehlen von Blutgefäßen nicht möglich. Das Netzwerk aus Kollagenen und Proteoglykanen verhindert die Migration von Chondrozyten in die reparaturbedürftigen Bereiche (Mankin 1982). Diese Unfähigkeit zur selbständigen Regeneration des Gelenkknorpels ist bereits seit dem 18. Jahrhundert bekannt (Hunter 1995). Da hyaliner Knorpel kein Perichondrium besitzt, wie etwa elastischer oder Faserknorpel, kann eine Regeneration nur vom subchondralen Knochen aus erfolgen. Sobald durch die Tiefe der Verletzung der Knochen beteiligt ist, ändert sich diese Situation durch den Anschluss an das Gefäßsystem, aus dem Bindegewebe bildende Zellen einwandern können. Bei dieser Reparation des Knorpeldefekt, bildet der Körper jedoch überwiegend fibröses Ersatzgewebe (Frenkel and Di Cesare 1999), welches deutlich schlechtere biomechanische Eigenschaften besitzt, als der originäre Gelenkknorpel (Peterson, Vasiliadis et al.). Hinzu kommt eine eindeutige Altersabhängigkeit des Regenerationspotenzials (Buckwalter, Kuettner et al. 1985; Martin 1996). Die Proliferationsrate sinkt nach Erreichen der Geschlechtsreife (Stockwell

1978; Mankin 1982), um nach Abschluss des Skelettwachstums wahrscheinlich vollkommen zu sistieren.

Knorpelschäden werden hinsichtlich ihrer Tiefe, Größe und Ausdehnung in rein chondrale und osteochondrale Defekten mit Beteiligung des subchondralen Knochens unterteilt.

Die Klassifikation der Schwere eines Knorpeldefektes ist dabei anhand der Magnetresonanztomographie (MRT) und intraoperativ möglich. Gebräuchlich ist dabei die Klassifikation nach Outerbridge (Outerbridge 2001), welche sich am arthroskopischen intraoperativen Befund orientiert.

**Tabelle 1:** Klassifikation nach Outerbridge (Outerbridge 1961)

<b>Grad 0</b>	Normaler Gelenkknorpel
<b>Grad 1</b>	Leichte Knorpelerweichung und –verdichtung
<b>Grad 2</b>	Oberflächliche Rissbildung, Länge <1,7 cm
<b>Grad 3</b>	Tiefe Rissbildung, bis zum subchondralen Knochen reichend
<b>Grad 4</b>	Freiliegender subchondraler Knochen

Eine weitere therapeutisch orientierte und etablierte Klassifikation ist die der International Cartilage Repair Society (ICRS).

**Tabelle 2:** Klassifikation der ICRS (Mainil-Varlet, Aigner et al. 2003)

<b>ICRS Grad 0</b>	normaler Knorpel
<b>ICRS Grad 1</b>	nahezu normaler Knorpel; oberflächliche Erweichung (A) / Fissuren (B)
<b>ICRS Grad 2</b>	abnormaler Knorpel; Läsion < 50% der
<b>ICRS Grad 3</b>	Stark abnormaler Knorpel; Läsion > 50% der Knorpeltiefe
	A: nicht bis zur kalzifizierenden Schicht
	B: bis zur kalzifizierenden Schicht
	C: bis zur subchondralen Platte
	D: mit Blasenbildung
<b>ICRS Grad 4</b>	osteochondraler Defekt
	A: bis zur subchondralen Lamelle
	B: bis in den trabekulären Knochen
	C: angeborener Defekt

## **1.4 Therapieverfahren**

Bei der Wahl der Behandlung eines Knorpelschadens des Kniegelenkes gilt es, neben der Schwere des Befundes (Größe, Tiefe), auch die individuellen Faktoren wie Alter, Gewicht, oder etwa persönliche Leistungsansprüche zu berücksichtigen. Generell lassen sich konservative und operative Therapieansätze unterscheiden.

### **1.4.1 Konservative Therapieverfahren**

Die konservativen Möglichkeiten zielen zumeist vornehmlich auf eine Linderung der (Schmerz-) Symptomatik und Verbesserung der Funktionalität. Ziel ist es, die durch den Knorpelschaden bedingten Beschwerden zu lindern, den Beginn der Degeneration zu verzögern und die Lebensqualität zu verbessern (Steinmeyer 2001). Neben der medikamentösen Behandlung mit analgetisch und antientzündlich wirksamen Arzneimitteln wie NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) und selektiven COX-2-Hemmern, stehen vor allem physiotherapeutische Maßnahmen im Vordergrund, mit denen beispielsweise über eine verbesserte muskuläre Stabilität eine Linderung und Verhinderung der Progression der entzündlichen Vorgänge im Kniegelenk erreicht werden soll. Neben der systematischen antinflammatorischen Therapie mit NSAR, kann mittels intraartikulärer Injektion von Glukokortikosteroiden und Schmerzmitteln der inflammatorische Prozess lokal therapiert werden. Eine weitere Option steht mit dem Einsatz von sogenannten „syptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis“ beziehungsweise deren Bestandteilen wie Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Glucosaminsulfat, oder Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (Orthokine®) zur Verfügung.

Letztlich lässt sich auf lange Sicht ausgehend vom Knorpeldefekt ein Fortschreiten in Richtung Arthrose jedoch nicht verhindern, woraus die operativen Therapiekonzepte ihre Wertigkeit beziehen (Colwell, D'Lima et al. 2001).

### **1.4.2 Operative Therapieverfahren**

Ziel der operativen Verfahren ist die Wiederherstellung der Knorpeloberflächenkongruenz, damit einer weitgehend normalen Gelenkfunktion und schmerzlosen Beweglichkeit, sowie die Verhinderung der weiteren Degeneration (Imhoff, Ottl et al. 1999). Aktuell stehen verschiedene Strategien zur Behandlung von Knorpel-Knochendefekten zur Verfügung. Einerseits die Induktion der intrinsischen Regenerationsfähigkeit des Knorpels durch knochenmarkstimulierende Techniken, andererseits die Defektfüllung durch Knorpel-Knochenstanzen oder die Transplantation von Knorpelgewebe. Operationsmethoden wie die

arthroskopische Lavage, Debridement und Knorpelshaving sollen einen symptomatischen Effekt haben.

#### 1.4.2.1 Arthroskopische Lavage und Debridement

Die einfachste Form eines operativen Verfahrens stellen die Kniegelenkslavage und das Debridement dar. Im Rahmen einer Arthroskopie werden bei der Gelenkspülung, auch Lavage genannt, entzündungs- und arthrosefördernde Mediatoren ausgespült, welche von der Synovia produziert werden. Beim Debridement werden diese Maßnahmen durch die Entfernung von freien und störenden Knorpelfragmenten und die Glättung der Knorpeloberfläche mittels Instrumenten, wie Faszangen und Shavern ergänzt (Baumgaertner, Cannon et al. 1990). Durch diese rein symptomatischen Verfahren lassen sich kurzfristig gute Ergebnisse erreichen (Jackson and Dieterichs 2003), jedoch werden hierbei weder Regeneratgewebe gebildet noch die ursächlichen Faktoren für ein Fortschreiten in Richtung Arthrose beseitigt (Mitchell and Shepard 1987; Kim, Moran et al. 1991). So verringert sich der Stellenwert auf wenig, gut selektionierte Patienten (Burkart and Imhoff 2001). Ein Vorteil dieser Methode ist die frühe Mobilisation aufgrund der geringen Invasivität des Eingriffs, ein Nachteil die Limitierung auf ein geringes Indikationsspektrum mit kleinen Knorpeldefekten bis ICRS Grad 2.

#### 1.4.2.2 Knochenmarkstimulierende Techniken

Hintergrund dieser Techniken ist die Eröffnung der subchondralen Grenzlamelle um über den Anschluss an das Blutgefäßsystem den Einstrom von mesenchymalen Vorläuferzellen zu erreichen. Arthroskopische Techniken sind die Anbohrung nach Pridie (Pridie 1959), die Abrasion nach Johnson (Johnson 1986; Johnson 2001) oder die Mikrofrakturierung (Steadman, Rodkey et al. 2001).



**Abb. 2:** Knochenmarkstimulierende Techniken aus (Resinger, Vecsei et al. 2004)

Ziel ist ein Einwandern von pluripotenten mesenchymalen Vorläuferzellen in den Defekt, die ein faserknorpeliges Ersatzgewebe bilden und den Defekt so füllen (Burkart and Imhoff 2001). Dieser Faserknorpel ist dem hyalinen Knorpel mechanisch und funktionell jedoch unterlegen, da der Verlust der Proteoglykane und Kollagen Typ 2 inadäquat durch Kollagen Typ 1 ausgeglichen wird (Buckwalter JA 1990).

Bei der Anbohrung nach Pridie werden im Defekt mehrere Bohrungen durchgeführt, bei der Spongialisierung werden die Bohrungen erst nach Entfernung der Kortikalis mittels Luer und Meißel gesetzt (Ficat, Ficat et al. 1979). Klinische Studien zeigen kurzfristig eine Verbesserung hinsichtlich Schmerzen und Beweglichkeit (Goldman, Scuderi et al. 1997), aber langfristig aufgrund der Minderwertigkeit des Knorpels und der konsekutiv schnelleren Degeneration eine Verschlechterung der klinischen Ergebnisse (Schmidt and Hasse 1989).

Bei der Abrasionsarthroplastik nach Johnson wird der Knorpeldefekt debridiert und der subchondrale Knochen im Unterscheid zum Pridie-Bohrung flächig bis auf die Grenzlamelle reseziert, jedoch ohne den spongiösen Raum zu eröffnen. Initial lässt sich eine Verbesserung der Symptomatik erreichen, langfristig sind die klinischen Ergebnisse dem anderer knochenmarkstimulierender Techniken vergleichbar (Bert and Maschka 1989).

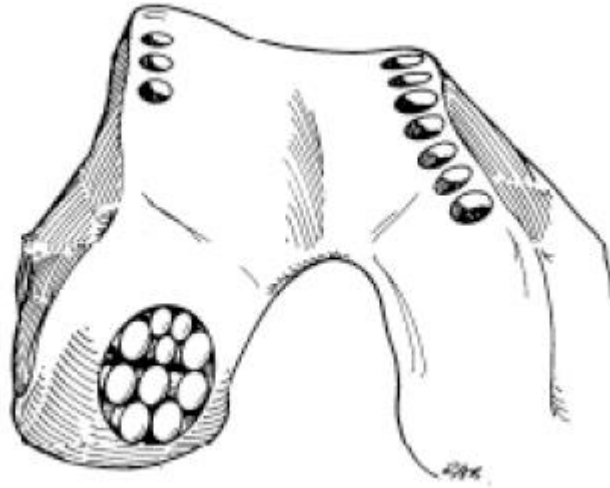
Ähnlich der Pridie-Bohrung wird bei der Mikrofrakturierung die subchondrale Grenzlamelle mit speziellen Instrumenten durchbrochen, jedoch ist der Perforationsdurchmesser mit 1-2 mm deutlich geringer, um den Einbruch der subchondralen Grenzlamelle zu vermeiden. Steadman berichtet von einer verbesserten Kniefunktionalität sowie Schmerzreduktion über einen mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 11,5 Jahren (Steadman, Briggs et al. 2003). Auch weitere Autoren zeigen kurz- bis mittelfristig gute Ergebnisse nach Anwendung dieser Methode (Blevins, Steadman et al. 1998), allerdings sind die Ergebnisse abhängig von der Defektgröße (Williams and Harnly 2007; Magnussen, Dunn et al. 2008).

#### **1.4.2.3 Transplantation von Knorpelgewebe**

Für eine direkte Füllung des Defektes mit intaktem Knorpel oder knorpelzellhaltigem Gewebe wurde eine Reihe von Verfahren entwickelt. Zu ihnen gehören die Transplantation von autologen oder allogenen Knochen-Knorpel-Zylindern (OATS) und die Transplantation von Periost oder Perichondrium.

Beim autologen, osteochondralen Transfer (OATS (Wagner 1964; Bobic 1996)) werden aus geringer belasteten Zonen des Kniegelenks (Trochlea, Kondylenrand) mit einer Stanze Zylinder aus Knochen und Knorpel entnommen, um anschließend in „press-fit Technik“ in den Defekt eingebracht zu werden (Minas and Nehrer 1997; Hangody, Sukosd et al. 1999;

Hangody and Fules 2003). Man spricht bei der Anwendung von mehreren Zylindern auch von der Mosaikplastik. Diese kann einzeitig sowohl in offener, wie auch arthroskopischer Technik durchgeführt werden (Hangody, Kish et al. 1997).



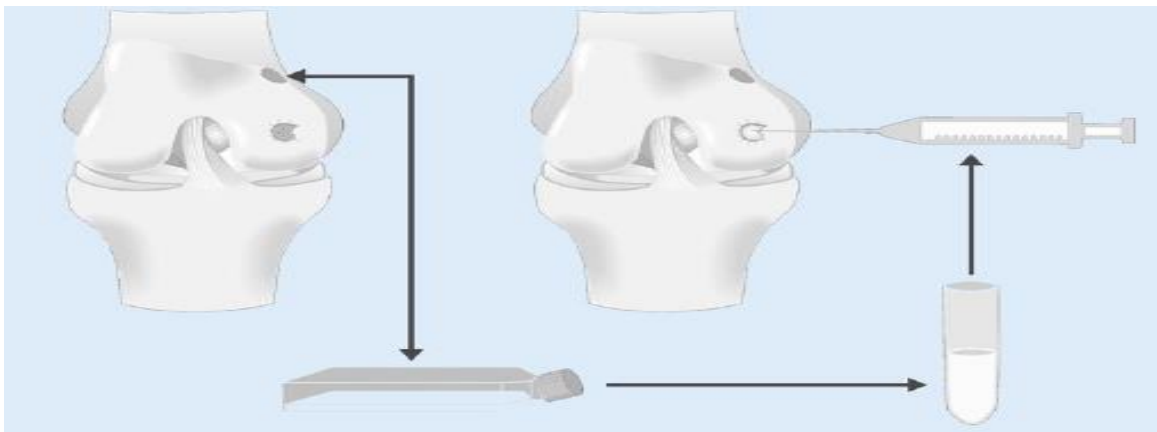
**Abb. 3:** OATS (schematisch dargestellt) aus (Mandelbaum, Browne et al. 1998)

Entscheidend ist dabei die Integration und Revaskularisierung der Knochen-Knorpel-Transplantate (Campanacci, Cervellati et al. 1985). Einschränkungen dieses Verfahrens entstehen in Folge der Komorbidität der Entnahmeregion (Alford and Cole 2005), sowie der Limitierung der zur Verfügung stehenden Menge an autologem Knorpelmaterial. Technisch schwierig ist, die Kongruenz der Gelenkflächen wiederherzustellen, da sonst die korrespondierende Gelenkfläche geschädigt wird (Beaver, Mahomed et al. 1992). Horas et al. konnten bei umschriebenen Defekten gute Ergebnisse hinsichtlich der Gelenkfunktion und Schmerzsymptomatik zeigen (Horas, Schnettler et al. 2000). Ebenso konnten weitere Studien gute Ergebnisse bei kleinen Defekten zeigen (Hangody, Kish et al. 1998; Marcacci, Kon et al. 2007). Optimale Indikation scheinen kleine Läsionen von 1-2 cm Durchmesser zu sein, als Grenze für die Größe des zu deckenden Knorpeldefektes gelten 3-4 cm<sup>2</sup> (Brucker, Agneskirchner et al. 2002). Um das Problem der begrenzten Verfügbarkeit zu lösen, besteht die Möglichkeit der Transplantation von Allografts (Bobic 1999; Knutsen, Engebretsen et al. 2004), welche aber aufgrund der Risiken der Infektion und immunologisch bedingter Transplantatdegeneration (Rodrigo, Sakovich et al. 1978) in Deutschland klinisch nur selten zum Einsatz kommt.



#### 1.4.2.4 ACT / MACT

Grundlage für die Entwicklung der autologen Chondrozytentransplantation, war die Idee körpereigene Knorpelzellen nach Entnahme anzuzüchten, *in vitro* zu vervielfältigen und anschließend zu retransplantieren, da aufgrund der geringen Chondrozytendichte im Knorpelgewebe *in vivo* eine reine Entnahme und Transplantation an die Defektstelle nicht ausreicht. Technische Voraussetzung ist dafür die enzymatische Auslösung der Knorpelzellen aus ihrer Matrix (Klagsbrun 1979).



**Abb. 4:** ACT (schematisch dargestellt) mit dem 3-phasigen Verlauf aus Knorpelzellentnahme, Zellkultivierung und Retransplantation, aus (Marlovits, Kutschalissberg et al. 2004)

In der ersten Generation der ACT wurden die *in vitro* angezüchteten Knorpelzellen als Suspension unter einen Periostlappen gespritzt. Die Herstellung der Suspension erfolgt im Labor und der Zeitraum bis zur Retransplantation beträgt ca. 2 bis 3 Wochen. Zunächst werden dabei 300 – 500 mg Knorpel aus wenig belasteten Bereichen des Kniegelenks (oberer Bereich mediale Femurkondyle) in einer arthroskopischen Operation entnommen. Anschließend wird der Knorpel in eine Kochsalzlösung überführt und innerhalb 2 bis 5 Stunden der Isolationsprozedur zugeführt. Im ersten Schritt werden die Knorpelproben in einer Lösung aus Ham's F12 (Glukose, Elektrolyte, Aminosäuren und Vitamine) angereichert mit Antibiotika und -mykotika (Gentamicin und Amphotericin B) und Ascorbinsäure zerkleinert und gewaschen. Anschließend wird der Knorpel über 16 Stunden in einer Lösung mit Clostridiumcollagenase und Desoxyribonuclease angedaut und hiernach gefiltert, weitere drei Male gewaschen und mit Patientenserum angereichert zur Kultivierung in Gewebekulturflaschen gegeben. Während der Anzucht wird die Nährlösung zweimal wöchentlich ausgetauscht und die Kulturen auf etwaige bakterielle Kontaminationen

untersucht. Nach etwa 14 bis 21 Tagen konnte der Zweiteingriff mit Einspritzen der Zellsuspension unter den Periostlappen durchgeführt werden (Brittberg, Lindahl et al. 1994). Die Erstbeschreiber berichteten eine Besserung der Schmerzsymptomatik und nach histologischer Untersuchung von transplantierten Chondrozyten einen hyalinartigen Knorpel (Brittberg, Lindahl et al. 1994; Peterson, Minas et al. 2000; Peterson, Brittberg et al. 2002). Als nachteilig erwies sich intraoperativ der wasserdichte und damit zeitaufwendige Verschluss mittels Periostlappen und vor allem beim jungen Patienten die Hypertrophieeigung des Periosts, welche in vielen Fällen Ursache eines Transplantatversagens war (Marlovits, Zeller et al. 2006).

Aufgrund dieser Erfahrungen wurden alternative Deckungsmembranen zum Periostlappen wie Kollagenmembranen entwickelt, die Hyperossifikationen deutlich reduzieren konnten (Niemeyer et al. 2008).

In der Weiterentwicklung zur trägergestützten oder matrixassoziierten autologen Chondrozytentransplantation (MACT) werden die Chondrozyten nach Isolation auf speziellen Trägermaterialien kultiviert. Neben den bereits in der 2. Generation erprobten kollagenbasierten Trägermaterialien stehen weitere zur Verfügung.

Neben Entwicklungen mit Hyaluronsäuregelen (Butnariu-Ephrat, Robinson et al. 1996), Alginat (Grandolfo, D'Andrea et al. 1993), Polyethenoxid (Sims, Butler et al. 1996) und Alginat-Fibrin-Gel (Perka, Spitzer et al. 2000), wurden basierend auf Ergebnissen von Speer et al. (Speer, Chvapil et al. 1979) kollagenhaltige Matrizen weiterentwickelt und eingesetzt (Frenkel, Toolan et al. 1997; Nehrer, Breinan et al. 1998; Behrens, Ehlers et al. 1999). Aktuell kommen klinisch Membrane und Vliese aus Hyaluronsäure, Kollagen und Polymere zum Einsatz. Kollagene werden seit 1979 zur Deckung von Knorpeldefekten eingesetzt (Speer, Chvapil et al. 1979). Als Vorteil erwies sich, dass Kollagenmembranen nach der Implantation zunächst mechanischen Anforderungen besser standhalten können wie etwa Gele und von körpereigenen Enzymen erkannt und nahezu ohne reaktive Veränderungen resorbiert werden können. Entscheidend für eine erfolgreiche ACT ist neben der Trägermembran eine ausreichende Anzahl an Chondrozyten sowie deren Qualität hinsichtlich Vitalität und phänotypischer Stabilität. Aus zellbiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass bei einer zweidimensionalen Vermehrung der Knorpelzellen mit zunehmender Zeit eine Dedifferenzierung mit Verlust knorpelspezifischer morphologischer, biomechanischer und physiologischer Eigenschaften eintritt. Durch die Anwendung dreidimensionaler Kultivierungssysteme oder Trägermaterialien kann der Phänotyp erhalten werden. Bei der matrixgekoppelten autologen Knorpeltransplantation (MACT) werden die Chondrozyten entsprechend primär oder nach Vermehrung auf dreidimensionale Trägermaterialien kultiviert.

Dadurch werden über Zell-Matrix-Interaktion und Adhäsionsmoleküle intrazellulär Signalkaskaden aktiviert, die Morphologie, Phänotyp und Funktionen der Zelle wie Matrixsynthese beeinflussen (Ehlers, Fuss et al. 1999).

Operationstechnische Vorteile gegenüber der klassischen ACT bestehen in der einfacheren Handhabung etwa durch Anwendbarkeit von Fibrin oder resorbierbarer Pins zur Fixation oder die Möglichkeit der arthroskopischen Transplantation (Erggelet, Sittinger et al. 2003).

Am Orthopädisch-Unfallchirurgischen Zentrum der Universitätsmedizin Mannheim wurden im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie zwei unterschiedliche Trägermaterialien angewandt. Zum einen das Produkt NOVOCART® 3D der Firma TETEC® AG, welches aus einer biphasischen Kollagenmembran, entnommen aus Rinderpericard und einer darunter anliegenden, mit der Kollagenmembran fest verbundenen Schicht aus Chondroitinsulfat besteht. Die dem Knorpel zugewandte Seite bildet zur Oberfläche hin säulenartig Poren, die die homogene dreidimensionale Verteilung der Knorpelzellen gewährleisten sollen. Die Herstellung dieses zweischichtigen Transplantats erfolgt über 2-3 Wochen. Mittels enzymatischem Abbaus wurden die vom Patienten entnommenen Chondrozyten im Labor der Herstellerfirma aus dem Biopsat ausgelöst und im Anschluss mit gepooltem Serum kultiviert. Die Vermehrung der Chondrozyten erfolgte dabei stets unter sterilen Bedingungen und nach den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes und des Qualitätsmanagements (GMP, DIN EN ISO 9001:2000). Nach ca. 2-3 Wochen werden phänotypisch stabile Chondrozyten in die Matrix eingebracht. Zum Einbringen in den Defekt wird das Transplantat schließlich auf die entsprechende Größe zugeschnitten und mit Fibrinkleber oder Einzelknopfnähten befestigt.

Das zweite verwendete Produkt ARTHROcell® 3D der Firma Co.don® AG besteht aus einer Chondrozyten-Zellsuspension, die nach Differenzierung dreidimensionale Sphäroide bilden. Dazu werden die Knorpelzellen durch enzymatische Verdauung aus der sie umgebenden Matrix ausgelöst und unter sterilen Bedingungen nach den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes und des Qualitätsmanagements behandelt. Ziel der anschließenden Kultivierung mit autologem Serum aus dem Blut des Patienten ist die Expansion der Zellzahl auf ein Minimum von ca.  $1 \times 10^6$  Zellen pro  $\text{cm}^2$  entsprechend der Defektgröße. Der Herstellungsprozess der Isolation und Expansion benötigt hierbei etwa vier bis sechs Wochen. Während der Kultivierung bilden sich ohne Einsatz eines allo- oder xenogenen Trägermaterials die kugelförmigen Sphäroide durch Zellinteraktionen aus. Die Differenzierungsphase benötigt 1-2 Wochen. Das fertige Transplantat kann im Rahmen der Operation eingesetzt werden. Im Verlauf migrieren die Knorpelzellen aus der Kugelmatrix, verteilen sich, synthetisieren Knorpelmatrix und füllen so den Defekt. Eine Fixation der

Sphäroide ist nach Einbringung nicht notwendig, da innerhalb von 20 Minuten eine Adhäsion im Defektgrund abläuft.

### **1.5 Fragestellung / Zielsetzung**

Knorpelschäden in den großen Gelenken bedürfen einer spezifischen und frühzeitigen Therapie um die akute Symptomatik mit Schmerzen und Funktionseinschränkungen zu beheben und konsekutiv entstehende degenerative Schäden zu verhindern. Der Erfolg der Therapie zeigt sich einerseits durch die unmittelbare Verbesserung des subjektiven patientenzentrierten Ergebnisses, andererseits durch eine verbesserte Prognose hinsichtlich der Gelenkfunktion. Die MACT als Methode der Behandlung von Knorpeldefekten im Kniegelenk konnte bisher vielversprechende Erfolge zeigen. In der aktuellen Studienlage liegen 12 prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von verschiedener Verfahren (ACT vs. OATS, ACT vs. MFX und ACT 2. Generation vs. MFX) vor, die meisten Studien zur ACT beruhen nach wie vor häufig auf Fallserien und kurzen Nachuntersuchungszeiträumen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mit patientenzentrierten Evaluationsinstrumenten die Ergebnisse der operativen Versorgung bei Knorpeldefekten des Kniegelenks zu erfassen und die Ergebnisse hinsichtlich der potentiellen Prädiktoren Alter, Defektgröße, Defektlokalisation, IKDC-Score präoperativ sowie Symptombdauer bis zur OP zu analysieren, sowie die beiden unterschiedlichen MACT Transplantate zu vergleichen.

Mittels validierter Fragebögen (Lysholm- Score zur Beurteilung der Kniefunktion, Tegner-Aktivitätsscore zur Erfassung der Aktivitäten im täglichen Leben, IKDC- Score zur subjektiven Einschätzung der Kniefunktion, sf 36 zur Beurteilung der Gesundheitsfähigkeit und VAS zur Schmerzbeurteilung) wurden präoperativ sowie zu den Nachuntersuchungszeitpunkten 6 Wochen, 3, 6, 12, 24 und 36 Monate postoperativ die Daten erhoben.

Daneben wurden durch klinische Untersuchung peri- und postoperative auftretende Komplikationen erhoben. Die statistische Analyse erfolgte mit Excel für Microsoft® und dem Statistikprogramm PASW Statistics Version 18.0.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

Die zugrundeliegende monozentrische, prospektive Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden über die Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der UMM mit Beschluss vom 11.06.2008 genehmigt. Eine Kopie der Genehmigung befindet sich im Anhang.

82 Patienten wurden aufgrund von chondralen und osteochondralen Defekten im Kniegelenk mittels der matrixassoziierten autologen Chondrozytentransplantation versorgt und in das Studienprotokoll aufgenommen. Dabei galten folgende Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

- männliche und weibliche Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren
- Knorpeldefekt: Isolierter Knorpelschaden des Kniegelenks (Outerbridge Grad 3 bis 4 oder ICRS Grad 3 bis 4)
- Defektgröße zwischen 2 und 12 cm<sup>2</sup>
- Intakte Knorpelstruktur in der Umgebung des Defektes, sowie an der korrespondierenden Gelenkfläche
- Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten nach Aufklärung

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

- Mehr als drei Defekte oder zwei korrespondierende Defekte
- Defekte an beiden unteren Extremitäten gleichzeitig
- Vorliegen einer Knieinstabilität (Eine Korrekturoperation im Zusammenhang mit der Arthroskopie zur Knorpelentnahme oder während der MACT war möglich)
- Vorliegen einer rheumatoiden, parainfektösen oder infektiösen Arthritis, sowie Zustand nach einer dieser Erkrankungen
- Beinachsenverhältnisse außerhalb von Varus 2°-0°-5° Valgus
- Z.n. totaler Meniskusresektion oder Teilresektion >50% des Meniskusburchmessers
- Bekannte HIV-Infektion oder Infektion mit Hepatitis B oder C
- Akute Infektionskrankheiten, chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrine oder metabolische Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten oder Tumorerkrankungen

- Alkohol- oder Drogen- / Medikamentenabhängigkeit
- Anamnestisch bekannte Gerinnungsstörungen wie z.B. Hämophilie A/B oder anamnestisch bekannte Thromboseneigung
- Bekannte Kollagenallergie
- Schwangere oder Stillende Patientinnen
- Teilnahme an weiteren (ähnlichen) Studien

### **2.1.3 Aufnahme und präoperative Diagnostik**

Nach Diagnosestellung durch klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren erfolgte die Indikationsstellung zur Arthroskopie. Gleichzeitig wurden folgende organisatorische Schritte durchgeführt, Daten erfasst und Untersuchungen unternommen.

- Patientenaufklärung und Einverständniserklärung
- Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Ausführliche Anamnese und Erfassung demographischer Daten
- Detaillierte körperliche Untersuchung
- Klinische Untersuchung beider unterer Extremitäten mit Prüfung der Bandstabilitäten und Achsverhältnisse
- Labor: Kleines Blutbild, CRP, Quick und PTT, aktueller HIV-Test (< 7 Tage)
- Aktuelle Hepatitisserologie (< 7 Tage)
- MRT-Untersuchung nicht älter als 8 Wochen
- Konventionelle Röntgenaufnahmen des Knies in 2 Ebenen und Patella-Tangentialaufnahme (< 8 Wochen)
- Evaluation des klinischen Zustands mittels ICRS-Score, Lysholm-Score, TAS und VAS sowie Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels sf 36
- Erfassung der Begleitmedikation

### **2.1.4 Zuteilung zum Verfahren**

Die Zuteilung der Patienten zum jeweiligen Behandlungsverfahren erfolgte mittels Blockrandomisierung mit permutierten Blöcken variabler Länge. So konnten einerseits verschiedenste Bias-Formen vermieden, andererseits konnte dadurch eine Balanciertheit geschaffen werden, die Zwischenergebnisse mit etwa gleichgroßen Untersuchungsgruppen ermöglicht. Die Randomisierung mittels Ziehen eines mit dem Verfahren und einer Nummer versehenen Schriftstückes aus einem verschlossenen Briefumschlag erfolgte unmittelbar nach Aufnahme in die Studie.

## **2.2 Matrix-assoziierte autologe Chondrozytentransplantation (MACT)**

### **2.2.1 Operationsverfahren**

Die in der vorliegenden Studie angewandten Verfahren zur matrixassoziierten autologen Chondrozytentransplantation stellen beide zweizeitige Operationsvorgehen dar. Der erste Eingriff in Form einer Arthroskopie diente der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und der Verifizierung der Indikationsstellung. Der Zweiteingriff erfolgte durch eine Miniarthrotomie mit Retransplantation der Knorpelzellen.

#### **2.2.1.1 Präoperative Vorbereitung / Narkose**

Unabhängig vom gewählten Verfahren erhielten alle Patienten eine gewichtsadaptierte Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. 0,4 ml Enoxaparin [Clexane®] oder Äquivalent) 12 Stunden präoperativ. Als Anästhesieverfahren wurde vorzugsweise die Intubationsnarkose, als Alternative die Spinalanästhesie gewählt. Im zweiten Fall wurde die Thromboseprophylaxe am ersten postoperativen Tag begonnen. Während beider Operationen wurde die betroffene Extremität im OP-Gebiet enthaart und ein Oberschenkeltourniquet zur Blutsperre angelegt.

#### **2.2.1.2 Arthroskopie und Knorpelentnahme**

Über zwei Zugänge im anteromedialen und anterolateralen Bereich des Kniegelenkes erfolgte die diagnostische Arthroskopie mit makroskopischer Klassifikation des Knorpeldefekts hinsichtlich Lage, Größe und Defekttiefe, sowie die Erhebung eventuell bestehender zusätzlicher Defekte wie etwa Meniskusschäden oder Kreuzbandläsionen. Intraoperativ aufgenommene Bilder dokumentierten die Diagnose und Therapie. Bei Vorliegen der Einschlusskriterien erfolgte die Entnahme von 6-mm-Stanzzyindern aus gesunden, wenig belasteten Bereichen des Gelenkes. Bevorzugte Entnahmestellen waren die Interkondylarregion sowie der kraniale Bereich der Femurkondylen. Die Stanzzyinder wurden in ein mit Nährlösung gefülltes Transportröhrchen der jeweiligen Hersteller überführt. Anschließend wurde die Arthroskopie beendet und die Zugänge mittels Einzelknopfnahnt geschlossen.

Zeitgleich wurden bei den Patienten, die das Verfahren ARTHROcell® 3D der Firma co.don® AG erhielten ca. 240 ml Blut (Serum-Gel-Monovetten (4,9 ml) und EDTA-Monovetten (2,7 ml)) über einen peripheren venösen Zugang abgenommen, die zusammen mit den entnommenen Stanzzyindern zur Kultivierung an die Firma gesandt wurden.

Aufgrund des Kultivierungsverfahrens der Firma Tetec® genügte hier die Entnahme einer Monovette als Serumprobe.

### 2.2.1.3 Transplantation

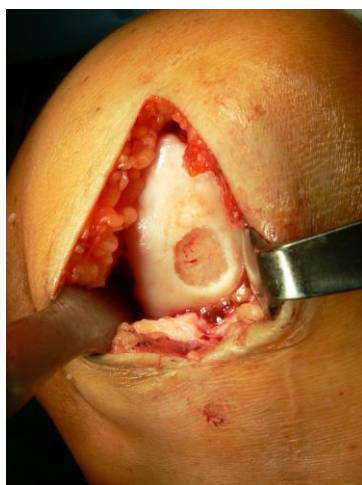
Die Transplantation der *in vitro* kultivierten Chondrozyten erfolgte abhängig vom angewandten Verfahren nach etwa 5-7 Wochen bei Arthrocell 3D und nach etwa 2-3 Wochen bei Novocart. In Abhängigkeit von der Defektlokalisation erfolgte über eine anterolaterale oder anteromediale Mini-Arthrotomie von ca. 6-10 cm Länge der Zugang. Zur Vorbereitung der Transplantation wurde der Defekt mittels Débridement bis auf die subchondrale Grenzlamelle von zerstörten Knorpelresten und Erweichungen gesäubert und der Defektrand mithilfe eines Skalpells aufbereitet, um einen senkrechten Knorpelrand zu erreichen. Danach erfolgte die Transplantation der unterschiedlichen Trägersubstanzen.

Patienten, die ARTHROcell® 3D der Firma co.don® AG erhielten, wurden die Sphäroide in die Defektzone eingebracht und verteilt. Nach etwa 15-20 Minuten zeigt sich dabei eine Abflachung und Anhaftung der kugelhähnlichen Knorpelmatrizen.

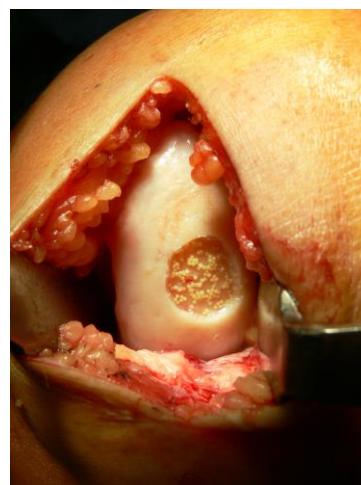
In der Patientengruppe, die mit dem Produkt NOVOCART 3D® der Firma Tetec® versorgt wurden, wurde mithilfe einer Schablone die Membran auf die Größe des Defekts zugeschnitten und nach Einbringung in den Defektbereich randständig mit dem umgebenden gesunden Gelenkknorpel durch Einzelknopfnähte aus resorbierbarem Nahtmaterial vernäht.

Nach Kontrolle der Transplantatstabilität durch Durchbewegen des Knies wurde das eröffnete Kniegelenk gespült und mittels Kapselnaht, Subkutannaht und Hautnaht verschlossen.

#### ARTHROcell® 3D Firma co.don® AG



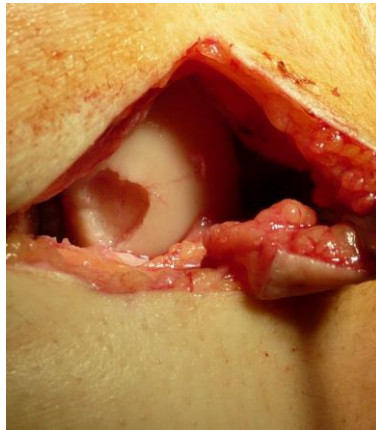
Vorbereiteter Defekt



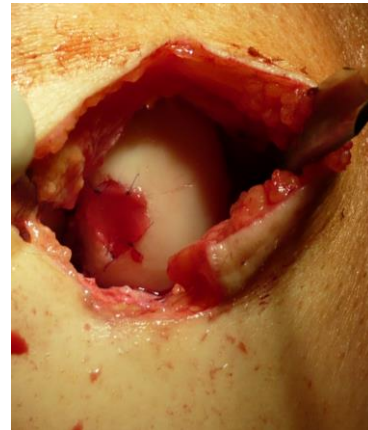
Nach Einbringen der Sphäroide



### NOVOCART 3D® Firma Tetec®



Vorbereiteter Defekt



Nach Einbringen der Membran

**Abb. 5:** Intraoperative Aufnahmen beider Verfahren, eigene digitale Aufnahmen, OP UMM

## 2.3 Postoperative Nachbehandlung

Unabhängig vom angewandten Transplantationsverfahren und der ursprünglichen Defektlokalisation wurde im Anschluss an die Operation bei allen Patienten eine standardisierte Nachbehandlung eingeleitet. Bereits präoperativ waren die Patienten über die Nachbehandlungsschemata sowie die zu erwartenden zeitlichen Umfänge aufgeklärt.

Ebenso war das medizinische Personal über die Abläufe im Verlauf des Eingriffes während des sich anschließenden stationären Aufenthaltes informiert und eng eingebunden, um eine optimale Nachbehandlung zu erreichen. In allen Patientengruppen fand eine intensive physiotherapeutische Therapie beginnend während des Krankenhausaufenthaltes statt, die im Anschluss in ambulanten Einrichtungen fortgeführt wurde. Unterschiede bezüglich Bewegungsumfang und Belastung waren lokalisationsabhängig vorgesehen.

Wurden während der MACT-Operation zeitgleich zusätzliche Eingriffe, wie etwa Bandplastiken, Umstellungsosteotomien durchgeführt, wurde der Nachbehandlungsplan entsprechend angepasst und modifiziert.

### 2.3.1 Postoperative Nachbehandlung retropatellare Knorpeltransplantation

1. - 3. Woche nach der Operation (Therapie mit der Motorschiene)

Bei den Patienten, die eine MACT bei retropatellarem Defekt erhalten hatten, wurde direkt nach der Operation das betroffene Kniegelenk mittels einer Orthese in 30° Flexionsstellung

für 48 Stunden ruhiggestellt. Im Anschluss daran wurde nach Entfernung der Redondrainagen mit kontinuierlichen passiven Bewegungsübungen auf der Motorschiene (CPM) begonnen. Dabei wurde der zeitliche Umfang von mindestens 12 Stunden täglich als Zielvorgabe gegeben. Das Bewegungsausmaß wurde für die 1.-3. postoperative Woche auf Flexion/Extension 90-30-0° limitiert. Unter diesen Bewegungsausmaßbeschränkungen fand ab dem 2. postoperativen Tag eine aktiv-assistive Physiotherapie statt. Die Beinlagerung in Extension war freigegeben. Die Patienten wurden angehalten, keine aktive Extension gegen Widerstand über 12 Wochen postoperativ durchzuführen.

Die Mobilisierung des Patienten umfasste ab dem 1. postoperativen Tag den Dreipunktegang an 2 Unterarmgehstützen mit 20 kg Teilbelastung und das Treppensteigen im Nachstellschritt. Kryotherapie und gegebenenfalls manuelle Lymphdrainage komplettierten die unmittelbare Nachbehandlung.

#### 4. - 6. Woche nach der Operation (Bewegungstraining, Therapie mit der Motorschiene)

Ab der 4. postoperativen Woche wurde das Bewegungsausmaß freigegeben und die Teilbelastung auf 30 kg erhöht. Die aktiv-assistive Physiotherapie wurde auf Übungen mit distalem Widerstand ausgeweitet. Die Beübung mittels der CPM-Schiene sollte durch den Patienten zu Hause weiterhin für mindestens 12 Stunden täglich fortgeführt werden.

#### 7. – 12. Woche nach der Operation (Bewegungstraining)

Ab der 7. postoperativen Woche wurde der schrittweise Übergang (10 kg pro Woche) zur Teilbelastung erlaubt, ebenso ein Ergometertraining ohne Widerstand. Die Orthesenbehandlung konnte ab diesem Zeitpunkt beendet werden.

#### ab 13. Woche nach der Operation (Muskel- und Koordinationstraining)

Bei Wiedervorstellung 3 Monate postoperativ wurde bei entsprechendem Befund mit aktivem Muskelaufbautraining unter physiotherapeutischer Anleitung begonnen und ein Ergometertraining auf mittlerer Stufe freigegeben.

Wenig belastende Aktivitäten wie Radfahren oder Schwimmen sollten nicht vor 6 Monaten und sportartspezifische Belastungen (Tennis, Squash, Skifahren etc.) nicht vor 12 Monaten nach der Operation aufgenommen werden.

### **2.3.2 Postoperative Nachbehandlung Knorpeltransplantation Femurkondyle**

Bei einer MACT an der Femurkondyle wurde direkt nach der Operation das betroffene Kniegelenk mittels einer Orthese für 48 Stunden jedoch in Streckstellung ruhiggestellt. Im Anschluss daran wurde nach Entfernung der Redondrainagen mit kontinuierlichen passiven Bewegungsübungen auf der Motorschiene (CPM) begonnen. Der Bewegungsumfang wurde auf eine Beugung von 60° begrenzt. Ab dem 2. postoperativen Tag wurde eine aktiv-assistive physiotherapeutische Behandlung unter gegebenem Bewegungsausmaß durchgeführt. Ebenso fand eine Mobilisierung unter Teilbelastung an Unterarmgehstützen für die ersten 4 Wochen mit 15 kg, anschließend für weitere 2 Wochen mit 30 kg (ambulant) statt. Neben statischem Muskeltraining ohne distalen Widerstand gehörten Kryotherapie und manuelle Lymphdrainage zum Rehabilitationsprogramm. Die weitere Nachbehandlung entsprach dem Vorgehen bei retropatellaren Knorpelschäden.

## **2.4 Patientenzentrierte Ergebnisevaluation und klinische Funktionsergebnisse**

Zur postoperativen Verlaufskontrolle wurden die Patienten zu den Zeitpunkten 6 Wochen, sowie 3, 6, 12, 24 und 36 Monate postoperativ in die Ambulanz des Orthopädisch-Unfallchirurgischen Zentrums der UMM einbestellt. Einer detaillierten Anamnese folgte dabei die klinische Untersuchung hinsichtlich äußerlichem Aspekt des Operationsgebiets, Schwellung des Kniegelenkes und Beweglichkeit der Extremität. Zu jedem Zeitpunkt der Nachuntersuchungen wurde mittels patientenzentrierten Evaluationsinstrumenten der klinische Zustand des Patienten und des operierten Kniegelenkes erhoben. Zu den Zeitpunkten 3 Monate und 12 Monate postoperativ wurden MRT-Aufnahmen erstellt.

### **2.4.1. Lysholm-Score**

Der Lysholm-Score beinhaltet acht Fragen (Lysholm and Gillquist 1982; Tegner and Lysholm 1985) zur Beurteilung des Funktionszustandes des Kniegelenks (siehe Anhang). Maximal 5 Punkte gehen jeweils in Antworten zu Fragen nach Hinken, Belastungsfähigkeit und Hockstellung ein. Bei Fragen zu Gelenkschwellung und Treppensteigen werden höchstens 10, zum Thema Gelenkblockierung maximal 15 und bei Fragen bezüglich Instabilitätsgefühl und Schmerzen im Kniegelenk höchstens 25 Punkte vergeben. So entsteht eine Gesamtsumme zwischen 0 und 100 Punkten, wobei ein Ergebnis von 100 Punkten der besten Funktionsfähigkeit entspricht (Marx, Jones et al. 2001).

Entsprechend einer Studie von Briggs und Steadman et al. (Briggs 2009) wurden 95 bis 100 Punkte als ausgezeichnetes, zwischen 84 und 94 als gutes, 65 bis 83 als befriedigendes und Scores unter 65 als schlechtes Ergebnis angenommen.

#### **2.4.2 International Knee Documentation Committee - Score (IKDC)**

Im Jahre 2000 wurde vom IKDC (International Knee Documentation Committee) eine Sammlung an Formblättern zur Dokumentation von Knieverletzungen validiert. Der IKDC-Score, der mit Fragen zu Symptomen, sportlicher Aktivität und Funktionszustand eine subjektive Beurteilung des Knies zum Ziel hat. Um zu einen Gesamtwert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten zu gelangen, wird dabei nach Summierung der Einzelpunkte zu einem Rohergebnis (niedrigste Punktzahl 18 und höchste Punktzahl 87) das Gesamtergebnis nach der Formel  $\text{ICRS-Ergebnis} = (\text{Rohergebnis} - 18) / 87$  ermittelt. Je höher das Ergebnis, umso besser werden der Funktionszustand und umso geringer die Symptomatik eingeschätzt. Ein Erreichen von 100 Punkten steht für keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten und keine (subjektiv wahrgenommene) Symptome.

#### **2.4.3 short form - 36**

Zur Erfragung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der sogenannte short form – 36 (sf - 36) Health Survey verwendet, der vom Alter unabhängig und weder krankheits- noch behandlungsspezifisch ist. Der sf – 36 enthält 36 Fragen in 8 Dimensionen und ist in einen mentalen und physischen Gesundheitsaspekt unterteilt die unterschiedliche Gewichtung haben. Zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten lassen sich so Aussagen zu Veränderungen in Lebensqualität und Lebenszufriedenheit machen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Gewichtungen erfolgt die Auswertung und Skalierung auf Werte zwischen 0 und 100, so dass Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen möglich sind. Die computerprogrammbasierte Berechnung erlaubt eine Auswertung auf höherer Abstraktionsebene, wie psychischer und körperlicher Summenwerte. Hierzu erfolgt die Berechnung mittels Addition der einzelnen gewichteten Unterpunkte und die Umrechnung in eine Skala von 0 bis 100.

#### **2.4.4 Tegner-Aktivitäts-Score**

Zur subjektiven Beurteilung des Aktivitätsniveaus wurde der Tegner-Aktivitäts-Score verwendet (Tegner and Lysholm 1985). Dabei wird die eigene Leistungsfähigkeit mit Werten zwischen 0 (Aktivitätsniveau vergleichbar mit Zustand verletzungsbedingter

Arbeitsunfähigkeit) und 10 (Aktivitätsniveau vergleichbar mit einem Leistungssportler) eingeschätzt.

#### **2.4.5 Visuelle Analogskala Schmerz (VAS)**

Die jeweils aktuelle Beurteilung des subjektiven Schmerzempfindens erfolgte mittels der Visuellen Analogskala Schmerz (VAS). Der Patient gibt dabei die empfundene Intensität als Wert zwischen 0 (kein Schmerz) und 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) an.

### **2.5 Statistische Methoden**

Die statistische Aufarbeitung der erhobenen Daten erfolgte mittels Excel für Microsoft® und dem Statistikprogramm PASW Statistics Version 18.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Ehningen, Deutschland).

Deskriptiv wurden die absolute und relative Häufigkeit, Mittelwert, Median und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum, bei den Darstellungen der Gesamtdaten auch 25-, 50- und 75- Perzentilen abgebildet. Angewandte Test zur Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten und zwischen unterschiedlichen Gruppen waren der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben sowie der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Zur Untersuchung der Unterschiede bei mehreren Variablen wurde der Friedman-Test für verbundene sowie der Kruskal-Wallis-Test für nicht verbundene Stichproben genutzt. Um eventuelle signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte zu berechnen wurde der student-t-test hinzugezogen. Zur ergänzenden Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von mehr als 2 Untergruppen zu verschiedenen Zeitpunkten (Altersgruppen, Defektgrößen, Lokalisation) als möglicher Faktor wurde zusätzlich eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance) durchgeführt. Alle verwendeten Testverfahren sind nicht-parametrische Tests, die auf Grund der Gruppengrößen gewählt wurden. Das Signifikanzniveau wurde jeweils mit  $p < 0.05$  angegeben.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Deskriptive Statistik und unerwünschte Ereignisse

##### 3.1.1 Studienpopulation

Insgesamt 82 Patientinnen und Patienten wurden am OUZ Mannheim mittels MACT behandelt, davon 23 weibliche und 59 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 33,5 Jahren. Der jüngste Patient war zum Transplantationszeitpunkt 15 Jahre alt, der älteste 53. Bei 46 Patienten war das linke und bei 36 Patienten das rechte Knie betroffen.

Patientenzentrierte Ergebnisse: Demographische Daten I

Patientendaten	Variablen
Patientenanzahl, <i>n</i>	82
Verfahren, co.don® / Novocart®, <i>n</i>	49 / 33
Geschlecht, männlich / weiblich, <i>n</i>	59 / 23
Alter bei OP, <i>Durchschnitt (Spannweite), Jahre</i>	33,5 (15 - 53)
≤ 30	33 (40,2 %)
30 - 40	29 (35,4 %)
≥ 40	20 (24,4 %)
Body-mass-index, <i>Durchschnitt (Spannweite), n = 47*</i>	27,3 (14 - 52)
Defektlokalisation, <i>n (%)</i> der Patienten	82 (100 %)
Femurkondylen	35 (42,7 %)
Retropatellar	32 (39 %)
Multipel	14 (17,1 %)
Tibiaplateau	1 (1,2 %)
Rechtes Knie	36 (43,9 %)
Linkes Knie	46 (56,1 %)
Defektgröße, <i>Durchschnitt (Spannweite), cm<sup>2</sup>, n = 64*</i>	4,36 (1 - 12)
≤ 3,0	28 (34,1 %)
3,1 - 5,0	16 (19,5 %)
≥ 5,0	20 (24,4 %)
Symptombdauer bis zur OP, <i>Monate (Spannweite), n = 40*</i>	37,8 (2 - 228)

\* Daten konnten nicht für alle Patienten erfasst werden

Die Lokalisation des Knorpelschadens wurde in femorale, retropatellare und trochleare Defekte unterschieden. Bei 14 Patienten bestanden die Läsionen an multiplen Stellen. In einem Fall lag der Defekt am medialen Tibiaplateau. Die ausführliche deskriptive Statistik zu den Patientendaten ist in Tabelle 3 dargestellt.

Die Anzahl und Art der Voroperationen am betroffenen Knie wurde erfasst.

Während des Ersteingriffs wurden zur Indikationsstellung und Knorpelentnahme sowie zur Knorpelretransplantation durchgeführten operative Zusatzmaßnahmen dokumentiert. Die Tabelle zeigt die Zusatzeingriffe und Voroperationen in einer Übersicht.

#### Patientenzentrierte Ergebnisse: Demographische Daten II

Patientendaten	Variablen
Voroperationen, <i>n</i> *	37 (45,1%)
Arthroskopie, <i>n</i>	8 (9,8%)
Band-/Kapselapparat, <i>n</i> ***	10 (12,2%)
Knochen, <i>n</i>	6 (7,3%)
Knorpel, <i>n</i>	6 (7,3%)
Meniskus, <i>n</i>	7 (8,5%)
Zusatzeingriff ** bei Indikationseingriff und Knorpelentnahme, <i>n</i> *	10 (12,2%)
LCA, <i>n</i>	3 (3,7 %)
LCA + Meniskus, <i>n</i>	2 (2,4 %)
Spongiosaplastik, <i>n</i>	1 (1,2 %)
Tibiakopf-Umstellungs-Osteotomie, <i>n</i>	4 (4,9 %)
Zusatzeingriff ** bei Knorpelretransplantation (MACT), <i>n</i> *	16 (19,5%)
Band- / Kapselapparat, <i>n</i> ***	5 (6,1 %)
Spongiosa- / Elmslie-Plastik, <i>n</i>	8 (9,8 %)
zusätzliche Mikrofrakturierung, <i>n</i>	1 (1,2 %)
Meniskus(teil)resektion, <i>n</i>	2 (2,4%)

\* Daten konnten nicht für alle Patienten erfasst werden,

\*\* Patienten erhielten zum Teil mehrere der aufgeführten Zusatzeingriffe

\*\*\* laterales release, mediale Raffung, (vordere) Kreuzbandplastiken

### 3.1.2 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Nachsorge bis 36 Monate unter Anwendung der Version 15.0 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, MedDRA) protokolliert (s. Tabelle 5).

In 7 Fällen wurden über die unmittelbar postoperative Heilungsphase hinaus anhaltende Schwellungen berichtet und beobachtet. Zu einer Ergussbildung im Kniegelenk, teilweise belastungsabhängig, kam es bei 3 Patienten im Beobachtungszeitraum bis 12 Monate postoperativ. 9 Patienten berichteten von teilweise belastungsabhängigen Beschwerden über den unmittelbaren postoperativen Verlauf hinaus. 7 Patienten beklagten permanente Beschwerden, bei einer Patientin im Sinne eines Patellaspitzensyndroms. In 2 Fällen traten nach anfänglicher Schmerzfreiheit wieder Beschwerden auf. Blockade- oder Einklemmungsphänomene traten bei 4 Teilnehmern der Studie auf.

Bei einem Patienten kam es 36 Monate nach der MACT zu einer neu aufgetretenen Blockadesymptomatik, welche sich MRT-morphologisch als Transplantatversagen herausstellte. Bei diesem Patienten wurde eine erneute Knorpeltransplantation durchgeführt. Zum Zeitpunkt 6 Monate postoperativ wurden bei 2 Patienten Meniskusschäden diagnostiziert, welche in arthroskopischen Folgeeingriffen behandelt wurden.

Ein Patient entwickelte im postoperativen Verlauf nach MACT zunächst einen Hämarthros mit konsekutivem Kniegelenksinfekt, der unter antibiotischer Therapie persistierte und einer mehrmaligen Revision mit Lavage des Gelenks und abschließender Re-Arthroskopie zur Arthrolyse bedurfte.

Bei einem Patienten kam es nach dem Ersteingriff zur Knorpelentnahme mit einzeitiger LCA-Plastik und Meniskusteilresektion zu einem Infektgeschehen, welches eine mehrzeitige arthroskopische Behandlung mit Lavage des Gelenkes und Entfernung der Kreuzbandersatzplastik nach sich zog bis die MACT mit gleichzeitiger Re-LCA-Plastik erfolgen konnte.

In einem Fall entwickelte sich während des stationären Aufenthaltes nach der Operation eine Thrombose des tiefen Beinvenensystems, welche zu einer Lungenembolie führte. Der klinische Zustand blieb dabei kardiopulmonal stabil.



**Tabelle 5:** Unerwünschte Ereignisse (UE), aufgetreten und dokumentiert während des Untersuchungszeitraums bis 36 Monate nach Knorpeltransplantation. Deskriptive Darstellung nach Einteilung gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, MedDRA).

Unerwünschtes Ereignis (UE)	MedDRA, Preferred Term (PT, bevorzugte Bezeichnung), Version 15.0	MedDRA, Systemorganklasse (SOC), Version 15.0	n*	co.don®	Novocart®	Schwere des UE	Zusammenhang mit Transplantation	Ursache in gewähltem OP-Verfahren anzunehmen / Produktabhängigkeit (co.don® / Novocart®)
Schmerzen (anhaltend, erneut)	Persistierende Schmerzen	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9	1	8	gering / „mild“	Ja	möglich
Schwellung	Schwellung		7	2	5	gering / „mild“	Ja	möglich
Kniegelenkserguß	Gelenkserguss	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3	2	1	gering / „mild“	Ja	möglich
Blockade	Gelenkblockade		4	3	1	mäßig / „moderate“	Ja	möglich
Thrombosen (oberflächlich)	Thrombophlebitis (oberflächlich)	Gefäßerkrankungen	-	-	-	mäßig / „moderate“	-	-
Infekt	Infektion	Infektionen	2	-	2	ernst / „serious“	Ja	nein
Thrombose (tief)	Thrombose (tief)	Gefäßerkrankungen	1	1	-	ernst / „serious“	Ja	nein
Lungenembolie	Lungenembolie	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	1	-	ernst / „serious“	Ja	nein

\* Teilweise mehrere UEs pro Patient

## 3.2 Gesamtauswertung der Ergebnisse

### 3.2.1 Lysholm – Score

Die Ergebnisse der erhobenen und statistisch aufgearbeiteten Werte des Lysholm-Score sind in Tabelle und Abbildung 6 zusammengefasst.

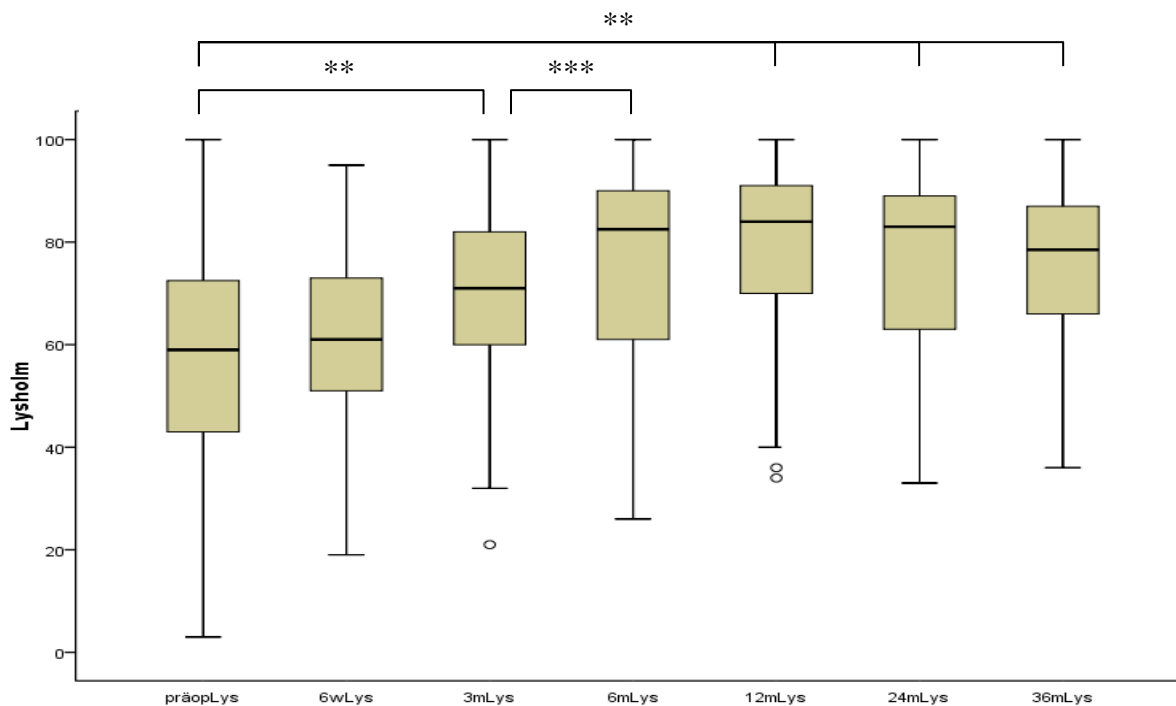
Dabei zeigte sich vor Therapiebeginn ein Median von 59 (entspricht einem „schlechten“ Funktionszustand). Nach 12 Monaten lag der Median bei 84 (Mittelwert  $79,7 \pm 17,1$ ), nach 24 bei 83 ( $76,7 \pm 17,6$ ) und nach 36 Monaten bei 78,5 Punkten ( $74,6 \pm 19,2$ ), was jeweils im Bereich eines „guten“ bis „befriedigenden“ subjektiven Funktionszustandes liegt. Über den Untersuchungszeitraum steigt der Lysholm-Score signifikant an.

Weitere signifikante Anstiege zeigten sich vom Untersuchungszeitpunkt präoperativ zum Zeitpunkt 3 Monate, der größte Anstieg erfolgt zwischen den Zeitpunkten 3 und 6 Monate nach dem Eingriff. Anschließend waren keine signifikanten Veränderungen mehr zu verzeichnen.

**Tabelle 6:** Lysholm-Score, Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. 95 - 100 Punkte: ausgezeichnet, 84 - 94: gut, 65 - 83: befriedigend, <65: schlecht

		Statistiken						
		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
N	Gültig	71	65	69	62	55	30	14
	Fehlend	11	17	13	20	27	52	68
Mittelwert		56,8	60,1	69,6	76,7	79,7	76,7	74,6
Median		59	61	71	82,5	84	83	78,5
Standardabweichung		23,5	17,7	17,5	18,2	17,1	17,6	19,2
Minimum		3	19	21	26	34	33	36
Maximum		100	95	100	100	100	100	100
Perzentile	25	43,0	50,5	59,5	61,0	70,0	62,25	64,0
	50	59,0	61,0	71,0	82,5	84,0	83,0	78,5
	75	73,0	73,5	82,5	90,5	91,0	89,0	87,75

**Abb. 6:** Entwicklung des Lysholm-Score. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75 % Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \* $p < .05$ , \*\* $p < .001$ , \*\*\* $p < .0001$



### 3.2.2 International Knee Documentation Committee - Score (IKDC)

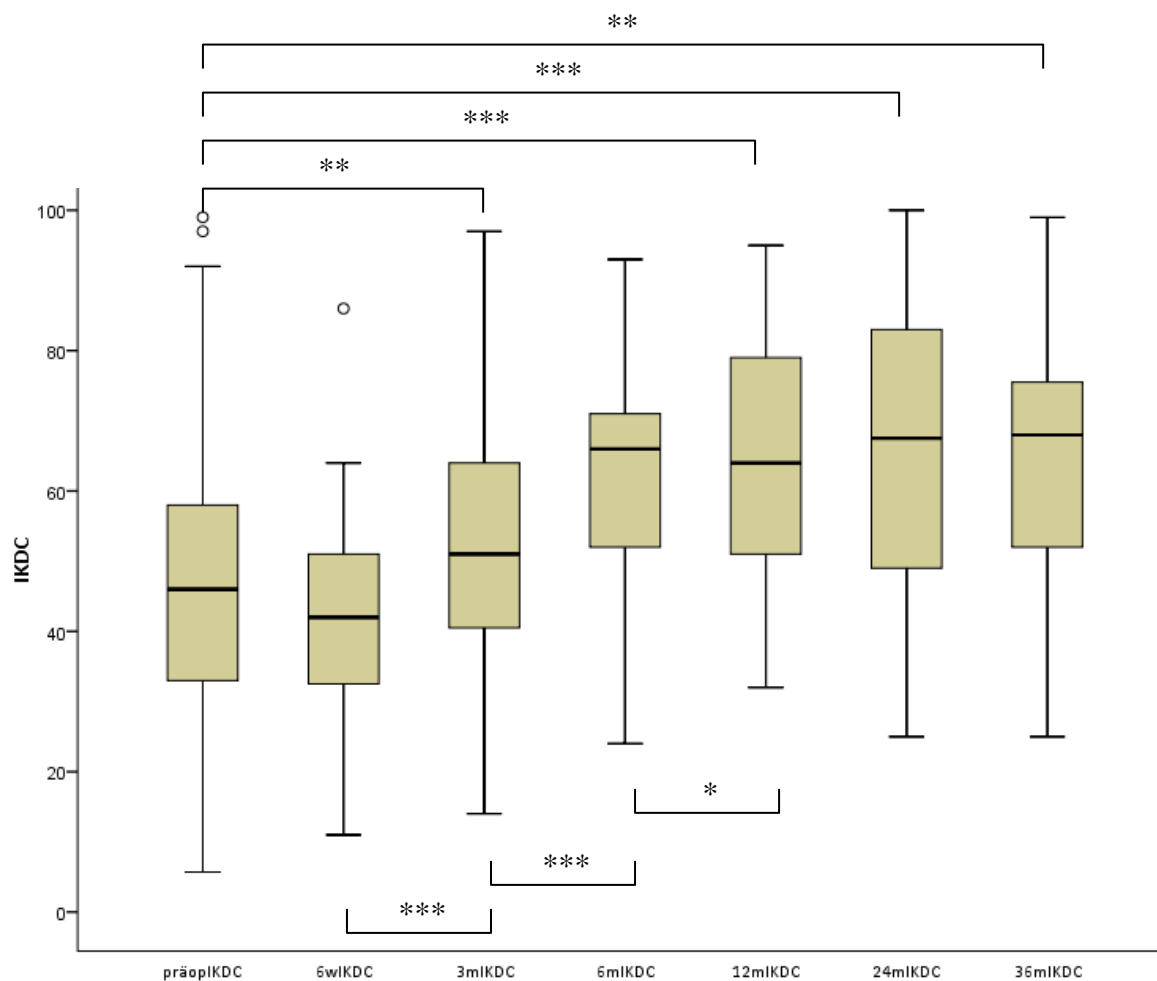
Die Ergebnisse des IKDC – Score sind in Tabelle und Abbildung 7 dargestellt. Dabei zeigt sich über den Untersuchungszeitraum von 36 Monaten ein nach der Friedmans–Zweifachranganalyse signifikanter Anstieg ( $p = 0.024$ ). Präoperativ lag der Median des Scores bei 46 Punkten (Mittelwert  $45,3 \pm 21,3$ ), nach 12 Monaten bei 64 ( $65,4 \pm 17,7$ ) und nach 24 bzw. 36 Monaten bei 67, 5 ( $66,7 \pm 21,3$ ) respektive 68 Punkten ( $63,6 \pm 20,8$ ).

Im Wilcoxon-Test zeigt sich jeweils ein signifikanter Anstieg von präoperativ zu 12, 24 und 36 Monaten. Nach 12 Monaten sistieren die Werte auf gleichem Niveau.

**Tabelle 7:** IKDC-Score, Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®, präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate.

		Statistiken						
		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
N	Gültig	59	60	68	57	57	30	15
	Fehlend	23	22	14	25	25	52	67
Mittelwert		45,3	41,6	52,2	62,4	65,4	66,7	63,6
Median		46	42	51	66	64	67,5	68
Standardabweichung		21,3	13,6	16,4	15,7	17,7	21,2	20,8
Minimum		6	11	14	24	32	25	25
Maximum		99	86	97	93	95	100	99
Perzentile	25	33,0	32,25	40,25	52,0	51,0	49,0	51,0
	50	46,0	42,0	51,0	66,0	64,0	67,5	68,0
	75	61,0	51,0	64,0	71,0	80,5	84,5	76,0

**Abb. 7:** Entwicklung des IKDC-Score. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75% Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \*p < .05, \*\*p < .001, \*\*\*p < .0001



### 3.2.3 Visuelle Analogskala Schmerz (VAS)

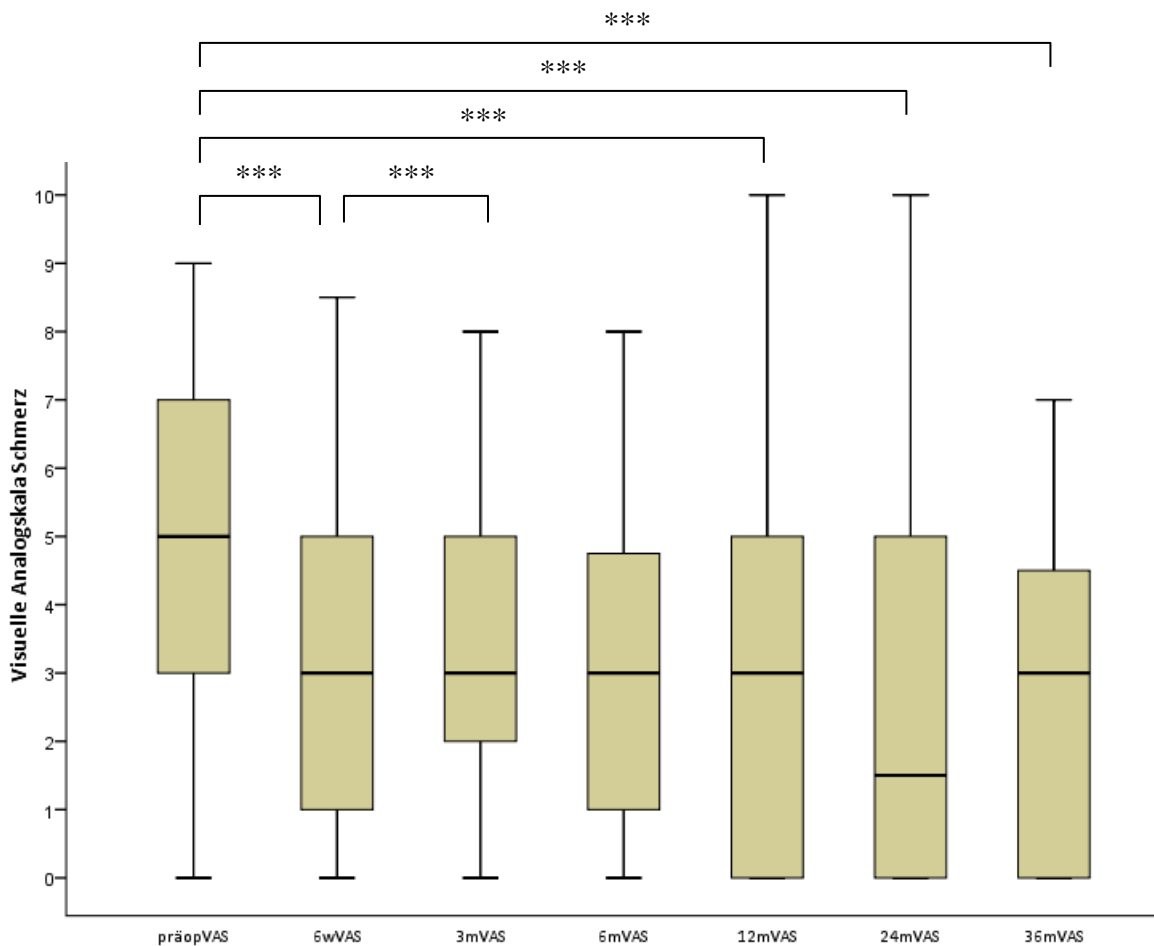
Tabelle und Abbildung 8 zeigen die Ergebnisse der erhobenen Angaben des Schmerzzustandes mittels VAS. Präoperativ lag der Median des VAS bei 5. Zum primären Endpunkt nach 12 Monaten betrug der Median 3, nach 24 Monaten 1,5 und 36 Monate nach Therapiebeginn 3.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des subjektiv empfundenen und bewerteten Schmerzes gegenüber der präoperativen Erhebung. Der niedrigste Wert wurde 24 Monaten nach der Transplantation erreicht.

**Tabelle 8:** VAS, Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate.

		Statistiken						
		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
N	Gültig	70	68	70	63	56	30	15
	Fehlend	12	14	12	19	26	52	67
Mittelwert		4,9	3,2	3,0	3,0	2,9	2,5	2,4
Median		5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5	3,0
Standardabweichung		2,7	2,4	2,1	2,3	2,5	2,9	2,4
Minimum		0	0	0	0	0	0	0
Maximum		9,0	8,5	8,0	8,0	10,0	10,0	7,0
Perzentile	25	2,8	1,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0
	50	5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5	3,0
	75	7,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

**Abb. 8:** Entwicklung des VAS-Score. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75 % Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \* $p < .05$ , \*\* $p < .001$ , \*\*\* $p < .0001$



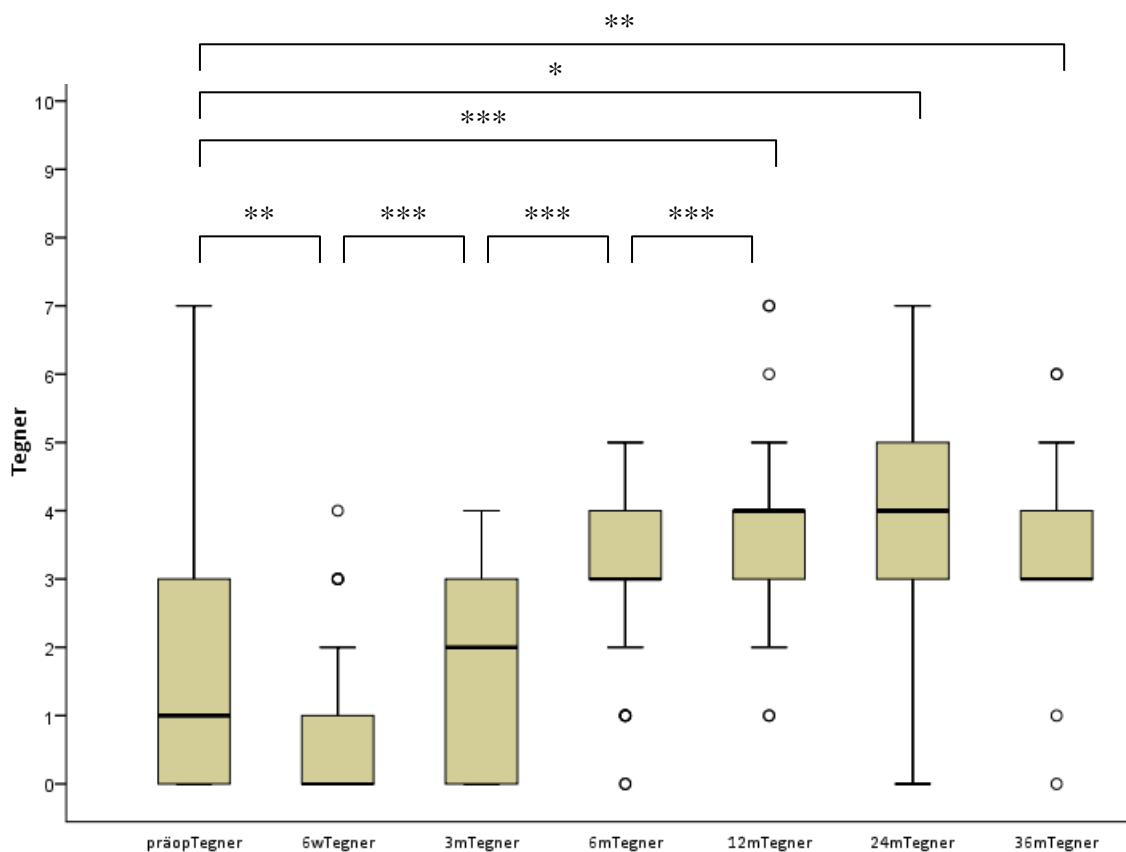
### 3.2.4 Tegner – Aktivitätsscore

Der Tegner – Aktivitätsscore zeigt über den Untersuchungszeitraum eine signifikante Verbesserung (Friedmans Zweifach-Rangvarianzanalyse,  $p = .002$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle und Abbildung 9 dargestellt. Zum Beginn der Studie lag der Median des Tegner - Scores bei 1. Nach 12 und 24 Monaten betrug der Median 4 und 36 Monate nach Therapiebeginn 3. In der statistischen Auswertung sind die Veränderungen von präoperativ zu den Nachuntersuchungszeitpunkten 12, 24 und 36 Monate postoperativ signifikant. 6 Wochen nach dem Eingriff ist ein signifikanter Rückgang des Aktivitätsniveaus im Tegner-Score zu verzeichnen. Anschließend zeigt sich bis zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Transplantation ein Anstieg der Aktivität ohne statistische Signifikanz. Der größte Anstieg wurde im ersten Jahr nach Operation erreicht.

**Tabelle 9:** VAS, Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate.

		Statistiken						
		präopTegner	6wTegner	3mTegner	6mTegner	12mTegner	24mTegner	36mTegner
N	Gültig	70	68	66	60	54	29	14
	Fehlend	12	14	16	22	28	53	68
Mittelwert		1,6	0,8	1,7	3,0	3,8	3,7	3,4
Median		1,0	0,0	2,0	3,0	4,0	4,0	3,0
Standardabweichung		1,8	1,0	1,3	1,1	1,2	1,9	1,7
Minimum		0	0	0	0	1	0	0
Maximum		7	4	4	5	7	7	6
Perzentile	25	0,0	0,0	0,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	50	1,0	0,0	2,0	3,0	4,0	4,0	3,0
	75	3,0	1,0	3,0	4,0	4,0	5,0	4,25

**Abb. 9:** Entwicklung des Tegner-Score. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75 % Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \*p < .05, \*\*p < .001, \*\*\*p < .0001



### 3.2.5 short form - 36

Der sf-36 wurde jeweils im Gesamtscore sf-36 sowie mit den Untergruppen sf-36 „körperlich“ und sf-36 „psychisch“ analysiert. Die Ergebnisse des sf-36 körperlich sind in Tabelle und Abbildung 10 abgebildet. Nach der Friedmans–Zweifachranganalyse zeigt sich über den Gesamtzeitraum von 36 Monaten ein signifikanter Anstieg ( $p = .026$ ).

Präoperativ lag der Median bei 41,3 Punkten (Mittelwert  $44,6 \pm 22,6$ ), nach 12 Monaten bei 74,5 ( $69,9 \pm 23,6$ ) und nach 24 und 36 Monaten bei 67,3 ( $69,1 \pm 22,6$ ) beziehungsweise 67,8 Punkten ( $67,9 \pm 23,7$ ). 6 Wochen nach der Transplantation zeigt sich analog zu den anderen Scores im Vergleich zum präoperativen Wert ein signifikanter Rückgang. Zwischen den Zeitpunkten 6 Wochen und 3 Monate, 3 und 6 Monate sowie 6 und 12 Monate zeigt sich eine signifikante Steigerung. Nach 12 Monaten kam es zu keiner weiteren statistisch signifikanten Verbesserung.

**Tabelle 10:** sf-36, short form health survey, Daten der Untergruppe sf-36 „körperlich“. Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate.

		Statistiken						
		präopsf36kö	6wsf36kö	3msf36kö	6msf36kö	12msf36kö	24msf36kö	36msf36kö
N	Gültig	56	60	69	57	57	30	15
	Fehlend	26	22	13	25	25	52	67
Mittelwert		44,6	35,9	50,0	64,5	69,9	69,1	67,9
Median		41,3	35,9	47,3	64,7	74,5	67,3	67,8
Standardabweichung		22,6	11,6	20,0	21,1	23,6	22,6	23,7
Minimum		8,8	15,5	11,5	20,5	12,5	21,8	20,3
Maximum		100,0	71,7	90,5	99,3	100,0	100,0	93,0
Perzentile	25	28,6	26,8	33,6	48,4	50,0	51,7	54,8
	50	41,3	35,9	47,3	64,7	74,5	67,3	67,8
	75	57,3	42,8	67,4	81,8	91,5	93,0	89,3



**Abb. 10:** sf-36, short form health survey, Daten der Untergruppe sf-36 „körperlich“. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75 % Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \*p < .05, \*\*p < .001, \*\*\*p < .0001

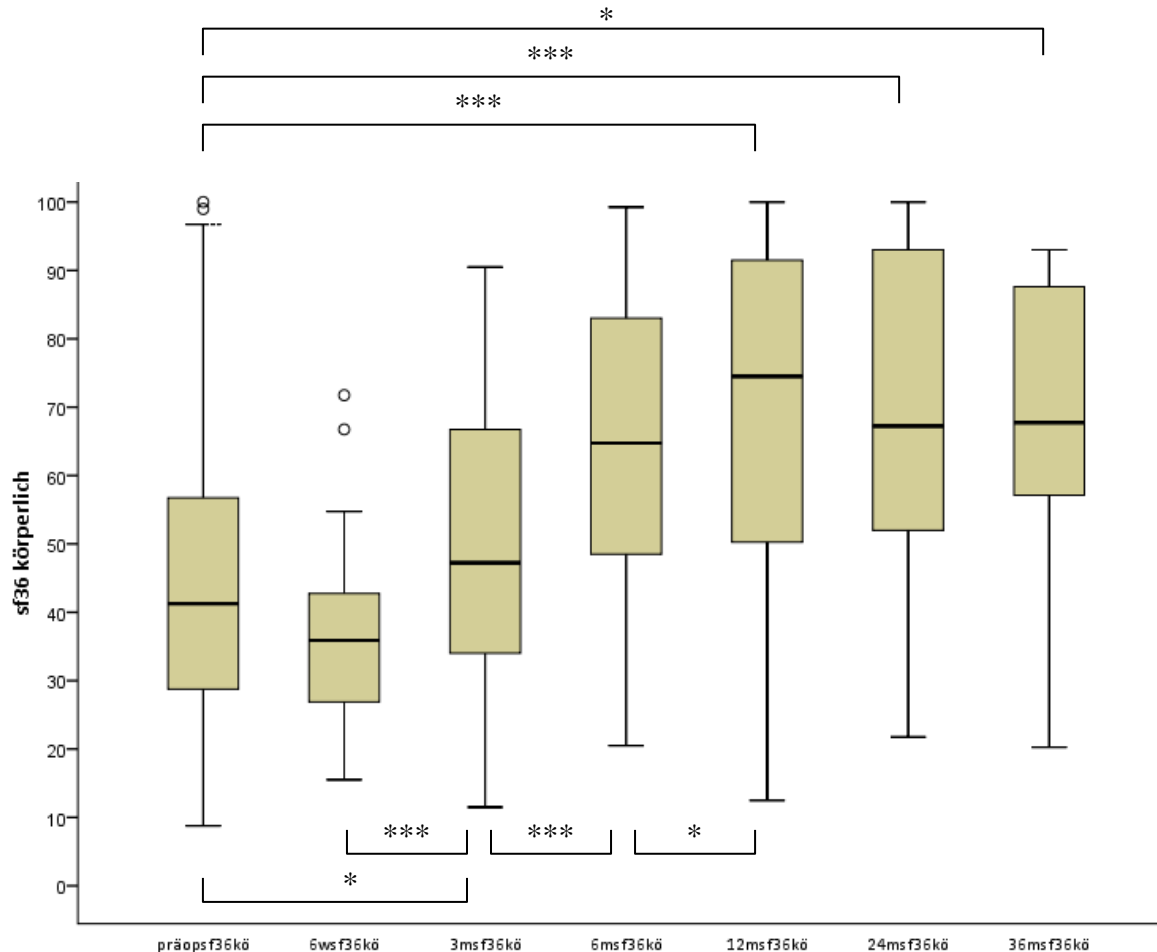


Tabelle und Abbildung 11 zeigen die Ergebnisse des psychischen Subscore von sf-36.

Ausgehend von einem Medianwert von 63,4 (Mittelwert  $60,1 \pm 21$ ), stieg der Wert nach 12 Monaten sowie nach 24 und 36 Monaten auf 83 (Mittelwert  $78,3 \pm 19,3$ ) beziehungsweise 82,2 ( $74,8 \pm 18,1$ ) und 78 Punkten ( $72,3 \pm 25,3$ ).

Über den Gesamtuntersuchungszeitraum besteht nach der Friedmans–Zweifachranganalyse kein signifikanter Anstieg. Präoperativ zu 12 und 24 Monaten ist der Anstieg statistisch signifikant, während nach 36 Monaten kein Unterschied zu detektieren ist. Analog zu den übrigen Scores zeigt sich 6 Wochen nach der Operation ein Rückgang des psychischen sf-36 Subscores. Ab dem Erhebungszeitpunkt 6 Monate postoperativ zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Veränderungen.

**Tabelle 11:** sf-36, short form health survey, Daten der Untergruppe sf-36 „psychisch“. Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate.

Statistiken								
		präopsf36psy	6wsf36psy	3msf36psy	6msf36psy	12msf36psy	24msf36psy	36msf36psy
N	Gültig	57	60	69	58	57	30	15
	Fehlend	25	22	13	24	25	52	67
Mittelwert		60,1	58,7	67,5	74,0	78,2	74,8	72,3
Median		63,4	62,6	71,4	79,8	83,0	82,2	78,0
Standardabweichung		21,0	17,5	20,7	19,9	16,3	18,1	25,3
Minimum		13,0	17,9	16,7	23,6	35,4	27,0	18,6
Maximum		93,8	92,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Perzentile	25	44,3	44,4	54,0	64,4	70,8	59,0	63,2
	50	63,4	62,6	71,4	79,8	83,0	82,2	78,0
	75	77,9	72,0	84,4	89,0	89,8	89,2	88,8

**Abb. 11:** sf-36, short form health survey, Daten der Untergruppe sf-36 „psychisch“. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75 % Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \*p <.05, \*\*p <.001, \*\*\*p <.0001

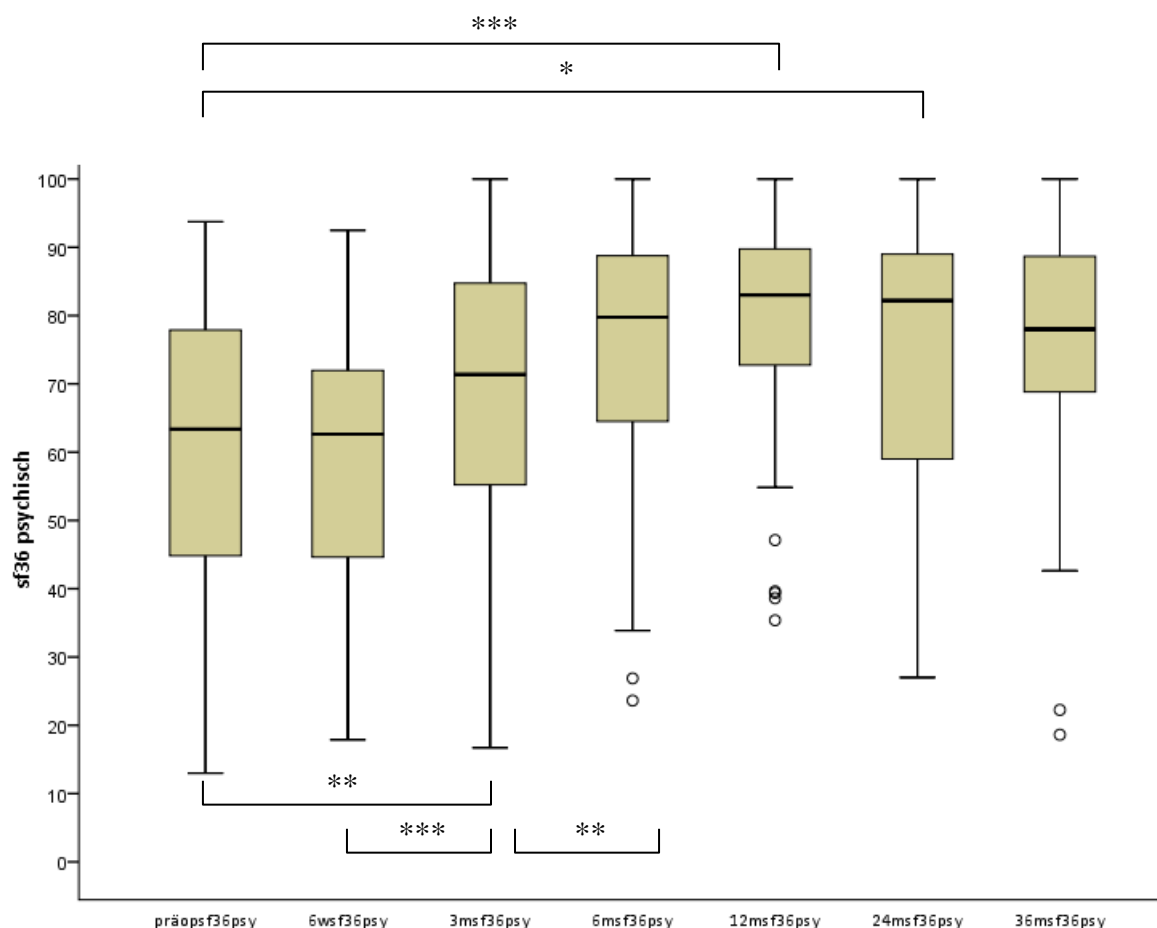


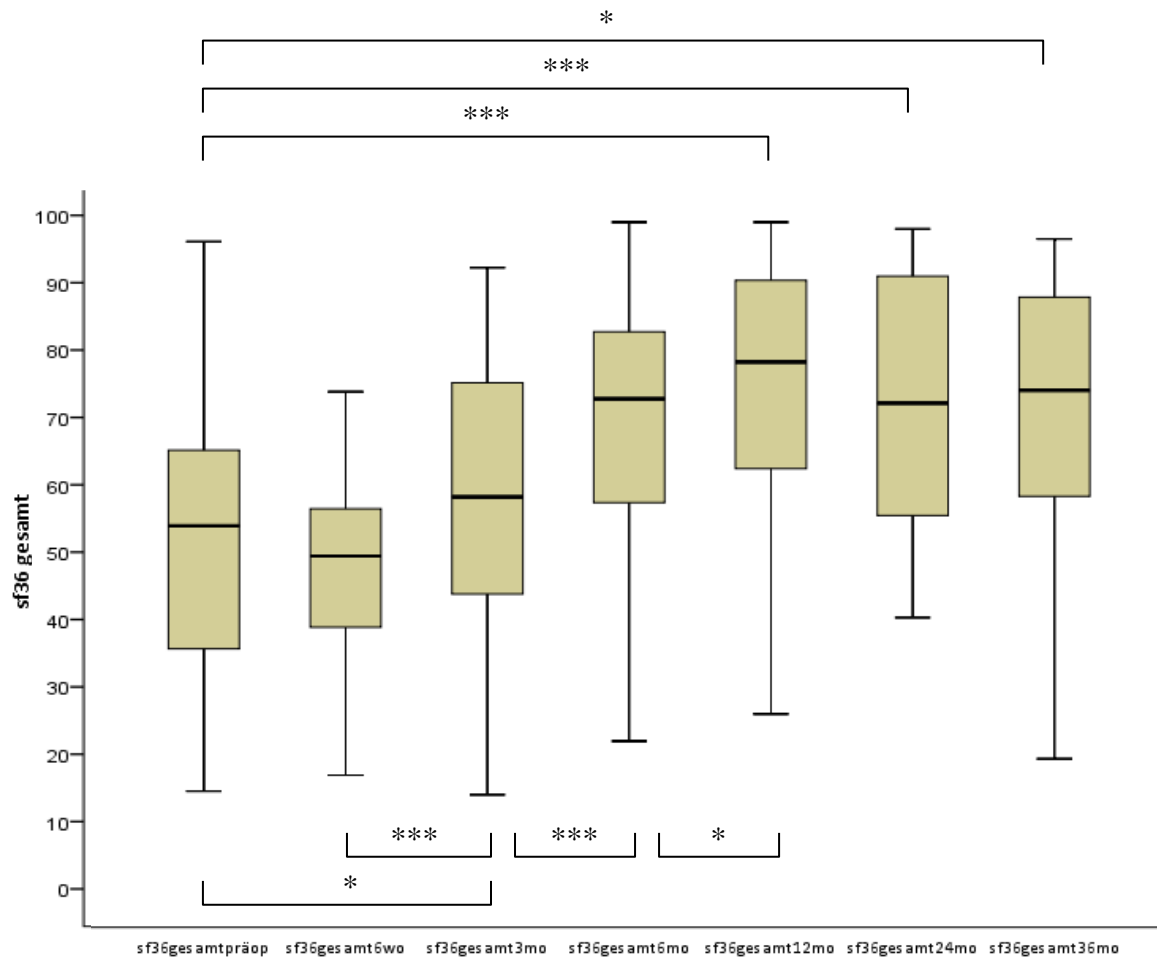
Tabelle und Abbildung 12 zeigen die Ergebnisse des Gesamtscore sf-36. Präoperativ war der Median bei 54 (Mittelwert  $52,6 \pm 19,5$ ), nach 12 Monaten bei 78,3 ( $74,1 \pm 18,7$ ), nach 24 bei 72,2 ( $71,9 \pm 18,5$ ) und nach 36 Monaten bei 74,1 Punkten ( $70,1 \pm 19,4$ ). Über den Gesamtbeobachtungszeitraum zeigt sich ein signifikanter Anstieg, wie auch zu den Nachuntersuchungszeitpunkten 12, 24 und 36 Monate postoperativ.

Ab 3 Monate postoperativ bis 12 Monate postoperativ zeigt sich eine stetige Zunahme des sf-36 Gesamtscore. Der größte absolute Unterschied findet sich zwischen 3 und 6 Monaten mit Anstieg des sf-36 Gesamtscore von 58,3 auf 72,8. Nach 12 Monaten wird der Höchstwert mit 78,3 Punkten erreicht.

**Tabelle 12:** sf-36, short form health survey, Gesamtdaten nach statistischer Aufarbeitung mit SPSS®. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate.

		Statistiken						
		sf36 präop	sf36 6wo	sf36 3mo	sf36 6mo	sf36 12mo	sf36 24mo	sf36 36mo
N	Gültig	56	60	69	56	57	30	15
	Fehlend	26	22	13	26	25	52	67
Mittelwert		52,6	47,3	58,8	69,4	74,1	71,9	70,1
Median		54	49,5	58,3	72,8	78,3	72,2	74,1
Standardabweichung		19,5	12,7	19,1	19,3	18,7	18,5	19,4
Minimum		14,5	17	14,1	22,1	26,1	40,4	19,4
Maximum		96,1	73,9	92,4	99	99	98	96,5
Perzentile	25	35,8	39	43,9	57,5	62,5	56,1	58,4
	50	54	49,5	58,3	72,8	78,3	72,2	74,1
	75	64,9	56,3	72,2	82,5	90,4	90,5	87,9

**Abb. 12:** Entwicklung des sf-36, short form health survey, Gesamtdaten. Als Boxplots dargestellt werden Median, 25- und 75 % Perzentilen, die Fehlerbalken zeigen Minima und Maxima. ° = „Ausreißer“ über den Untersuchungszeitraum präoperativ bis 36 Monate postoperativ. präop = vor der Transplantation, w = Wochen, m = Monate. \*p <.05, \*\*p <.001, \*\*\*p <.0001



### 3.3 Ergebnisanalyse nach Altersgruppen

Zur Untersuchung des Altersunterschiedes zum Operationszeitpunkt wurden die Patienten in 3 Altersgruppen  $\leq 30$ , 31 – 40 und  $\geq 40$  Jahre aufgeteilt. 33 Patienten (40,2%) waren  $\leq 30$ , 29 Studienteilnehmer (35,4%) zwischen 30 und 40 Jahre und 20 (24,4%) älter als 40 Jahre. Im Lysholm-Score zeigte sich dabei sowohl zum primären Endpunkt nach 12 als auch zum letzten Untersuchungszeitpunkt nach 36 Monaten die größte absolute Zunahme im Median gegenüber dem präoperativen Wert in der Gruppe  $\leq 30$  Jahre (s. Tabelle 13). Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen wurden zu den Zeitpunkten nach 6 Wochen ( $p=.044$ ) und 3 Monaten ( $p=.015$ ) in den Altersgruppen  $< 30$  und  $> 40$  Jahre nachgewiesen.

**Tabelle 13:** Ergebnisse des Lysholm-Score hinsichtlich Altersgruppen  $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Alter bei OP in Jahren		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
<= 30	N	30	27	29	22	24	9	8
	Mittelwert	57,9	65,4	74,1	83,1	84,6	80,1	78,4
	SD	27,4	19,5	20,2	12,3	16,4	22,5	21,0
	Median	59,5	72	80	86,5	88,5*	84*	84*
	Minimum	3	19	21	56	34	33	36
	Maximum	100	95	100	100	100	100	100
31 - 40	N	23	23	22	23	20	12	4
	Mittelwert	60,5	56,7	69,8	75,7	77,7	74,8	78,8
	SD	19,7	14,6	15,0	20,4	17,2	17,5	10,2
	Median	62	57	72	82	82,5*	79,5*	79*
	Minimum	21	31	38	37	36	42	67
	Maximum	91	87	91	100	100	100	90
41+	N	18	15	18	17	11	9	2
	Mittelwert	50,1	55,6	61,8	70,0	72,8	75,8	51,0
	SD	20,6	17,2	13,5	19,7	16,9	13,6	9,9
	Median	54	58	64,5	80	72*	83*	51*
	Minimum	11	22	37	26	40	54	44
	Maximum	80	87	81	93	93	90	58

Obgleich sich bei den Untersuchungen nach 12, 24 und 36 Monaten in der Gruppe der jüngeren Patienten (Altersgruppe  $\leq 30$ ) die höchsten absoluten Werte finden, waren die relative Zunahmen im Lysholm-Score über den Zeitraum vergleichbar ausgefallen.

Die Ergebnisse des IKDC-Score (Tabelle 14) zeigen ein ähnliches Bild. Die größte absolute Zunahme um 28 Punkte zeigte sich nach 12 Monaten in der mittleren Altersgruppe. Der größte absolute Zugewinn war bei der Altersgruppe über 40 Jahre zwischen den Zeitpunkten präoperativ (Median 36) und 24 Monate postoperativ (Median 71) nachzuweisen. Die Patientengruppe unter 30 Jahre zeigt ausgehend von höchsten präoperativen Wert eine kontinuierliche Zunahme. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen ergaben sich zu den Zeitpunkten 3 ( $p=.032$ ) und 12 Monate ( $p=.016$ ) postoperativ.

**Tabelle 14:** Ergebnisse des IKDC -Score hinsichtlich Altersgruppen  $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Alter bei OP in Jahren		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
$\leq 30$	N	25	26	28	20	22	9	9
	Mittelwert	51,9	45,0	56,8	68,2	71,9	70,9	67,2
	SD	21,0	14,9	18,2	14,7	17,3	27,5	20,8
	Median	47	45	53	69,5*	70*	76*	74
	Minimum	17	11	25	33	39	25	33
	Maximum	99	86	97	93	95	100	99
31 - 40	N	19	22	24	20	21	12	4
	Mittelwert	42,3	41,3	53,4	61,1	65,7	62,9	68,3
	SD	22,2	13,0	13,4	16,6	18,5	22,7	15,9
	Median	43	43	53,5	61*	71*	52,5*	65,5
	Minimum	6	16	21	24	32	34	55
	Maximum	97	64	74	87	92	100	87
41+	N	15	12	16	17	14	9	2
	Mittelwert	38,1	34,9	42,5	57,2	54,9	67,6	38,0
	SD	18,5	9,5	13,3	14,3	12,1	11,5	18,4
	Median	36	33,5	45,5	54*	53,5*	71*	38
	Minimum	9	21	14	28	36	46	25
	Maximum	68	52	64	84	79	79	51

Hinsichtlich der Schmerzstärke (VAS) ließen sich folgende deskriptiv in Tabelle 15 und graphisch in Abbildung 13a dargestellten Ergebnisse zusammenfassen.

Im Kruskal-Wallis-Test wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen nach 6 Wochen ( $p < .000$ ) und nach 6 Monaten ( $p = .004$ ) erfasst. Bei der ANOVA-Berechnung besteht dabei zum Zeitpunkt 6 Wochen postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen  $\leq 30$  und 31-40 wie auch  $\leq 30$  und  $\geq 40$ . Die Werte der Patientengruppen 31-40 und  $\geq 40$  unterscheiden sich dagegen nicht signifikant. 6 Monate postoperativ zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz beim Vergleich  $\leq 30$  und 31-40.

**Tabelle 15:** Ergebnisse der VAS-Score hinsichtlich Altersgruppen  $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Alter bei OP in Jahren		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
<= 30	N	29	29	30	22	24	9	9
	Mittelwert	4,4	1,9	2,5	1,9	2,5	2,9	2,3
	SD	3,3	2,2	2,3	1,9	2,5	3,7	2,7
	Median	4,5	1	2	2	2*	1*	1
	Minimum	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	9,0	8,5	8,0	6,0	6,5	10,0	7,0
31 - 40	N	23	24	22	23	21	12	4
	Mittelwert	5,2	4,4	3,1	3,1	3,0	3,3	1,8
	SD	2,4	1,9	2,0	2,2	3,0	3,0	2,1
	Median	6	4,5	3,25	3	2*	3,25*	1,5
	Minimum	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	8,0	8,0	7,0	8,0	10,0	9,0	4,0
41+	N	18	15	18	18	11	9	2
	Mittelwert	5,2	3,7	3,8	4,3	3,9	0,9	4,3
	SD	2,2	2,1	1,8	2,4	1,6	1,4	1,1
	Median	5	3	3,75	5	4*	0*	4,25
	Minimum	0	0	0	0	2,0	0	3,5
	Maximum	8,0	7,0	7,0	8,0	7,5	3,0	5,0

Die Zunahme in der Selbsteinschätzung des Aktivitätsniveaus im Tegner-Aktivitäts-Score zeigen Tabelle 16 und Abbildung 13b.

Ausgehend von niedrigen Werten präoperativ gab es eine nahezu gleiche Zunahme in den verschiedenen Altersgruppen bis zu 6 Monate und dann etwa gleichbleibende Werte bis zum Ende der Nachuntersuchungen.

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied im Aktivitätsniveau (Median) zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen. In der Varianzanalyse (ANOVA) besteht ein nicht zufälliger Unterschied zwischen den Gruppen  $\leq 30$  und  $\geq 40$  bei den Ergebnissen nach 3 Monaten.

**Tabelle 16:** Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich Altersgruppen  $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Alter bei OP in Jahren		präopTeg	6wTeg	3mTeg	6mTeg	12mTeg	24mTeg	36mTeg
<= 30	N	29	29	28	20	23	9	8
	Mittelwert	1,5	1,1	2,1	3,2	4,0	4,3	3,9
	SD	1,8	1,2	1,2	1,0	1,3	2,1	1,1
	Median	1	1	2	3*	4*	4*	3,5*
	Minimum	0	0	0	1	2	0	3
	Maximum	5	4	4	5	7	7	6
31 - 40	N	23	23	20	23	20	12	4
	Mittelwert	1,3	0,6	1,5	3,0	3,6	3,7	2,8
	SD	1,6	0,8	1,4	1,3	1,2	1,7	1,3
	Median	1	0	1,5	3*	4*	3*	3
	Minimum	0	0	0	0	1	1	1
	Maximum	5	2	4	5	5	7	4
41+	N	18	16	18	17	11	8	2
	Mittelwert	1,9	0,6	1,2	2,9	3,8	3,1	3,0
	SD	2,2	0,8	1,3	1,1	1,1	1,9	4,2
	Median	1	0	1	3	4*	3	3
	Minimum	0	0	0	0	2	0	0
	Maximum	7	2	3	4	6	6	6

Bei der Auswertung des körperlichen Subscore des sf-36 zeigt sich in allen Gruppen ein Anstieg zum 6 Monateszeitpunkt, bei der Gruppe der jüngeren Patienten unter 30 Jahre bereits nach 3 Monaten, was im direkten Gruppenvergleich statistisch signifikant ist ( $p=.012$ ). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen zum Zeitpunkt 6 Monate und 1 Jahr nach der Transplantation ( $p=.029$ ).

Die größte absolute Zunahme gegenüber dem präoperativen Wert sowohl nach 12, wie auch nach 24 und 36 Monaten verzeichnete die jüngste Altersgruppe.



**Tabelle 17:** Ergebnisse des sf-36, short form health survey, Untergruppe sf-36 „körperlich“, hinsichtlich Altersgruppen  $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Alter bei OP in Jahren		Präop sf36kö	6w sf36kö	3m sf36kö	6m sf36kö	12m sf36kö	24m sf36kö	36m sf36kö
<= 30	N	25	26	28	21	23	9	9
	Mittelwert	47,8	39,4	58,1	72,5	78,3	73,9	70,2
	SD	22,8	13,0	21,1	17,7	17,5	25,7	22,7
	Median	41	38,9	59,3	74,3*	78,3*	84	81
	Minimum	20,0	15,5	18,0	35,3	34,0	21,8	29,2
	Maximum	100,0	71,8	90,5	99,3	100,0	100,0	93,0
31 - 40	N	19	22	24	20	21	12	4
	Mittelwert	42,5	34,6	47,3	64,1	70,4	66,1	74,9
	SD	22,6	9,2	17,4	20,1	24,9	22,9	20,1
	Median	41,5	35,9	47,8	65,5*	74,5*	55,7*	76,1
	Minimum	8,8	17,8	20,8	26,8	25,5	39,0	54,8
	Maximum	99,0	48,5	84,3	98,0	97,5	97,5	92,8
41+	N	12	12	17	16	13	9	2
	Mittelwert	41,3	31,0	40,5	54,6	54,5	68,2	43,8
	SD	23,4	10,6	17,3	23,1	25,0	20,6	33,2
	Median	40,8	29,4	35,5	52,1*	53,5*	63,5*	43,8*
	Minimum	10,5	16,5	11,5	20,5	12,5	38,5	20,3
	Maximum	81,0	49,5	75,8	96,8	91,5	93,5	67,3

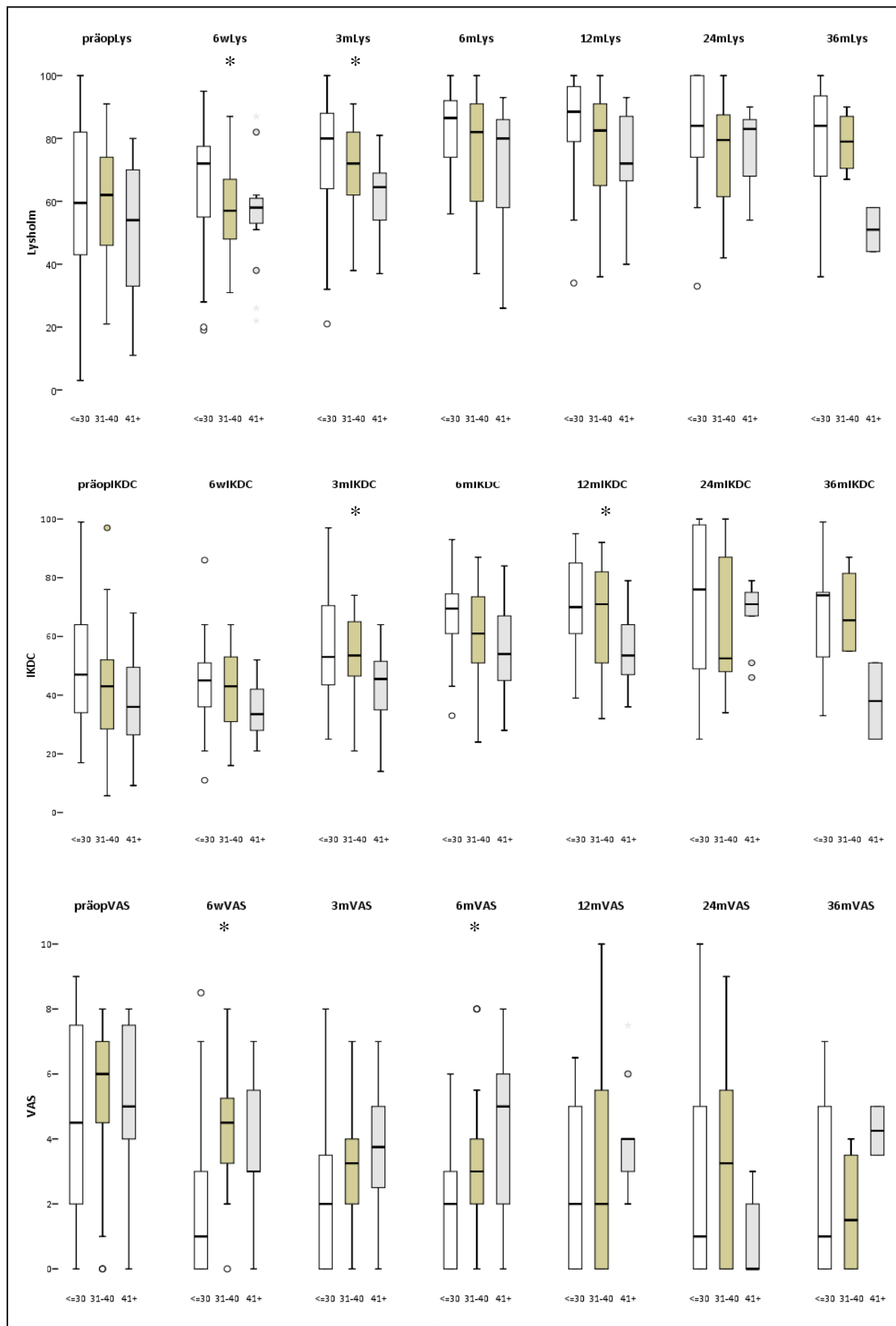
Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Ergebnissen des psychischen Subscore des sf-36. Die größte Zunahme in absoluten Zahlen verzeichnet die Altersgruppe der unter 30 Jahre alten Patientinnen und Patienten. Vergleichbar dem Verlauf beim sf-36 „körperlich“ besteht auch bei diesem Score ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen präoperativ und ab 3 Monate nach der Transplantation. Die Varianzanalyse konkretisiert diese Signifikanz auf den Vergleich der Untergruppen  $\leq 30$  und  $\geq 40$ .

Abbildung 13b zeigt die Ergebnisse des sf-36 „psychisch“.

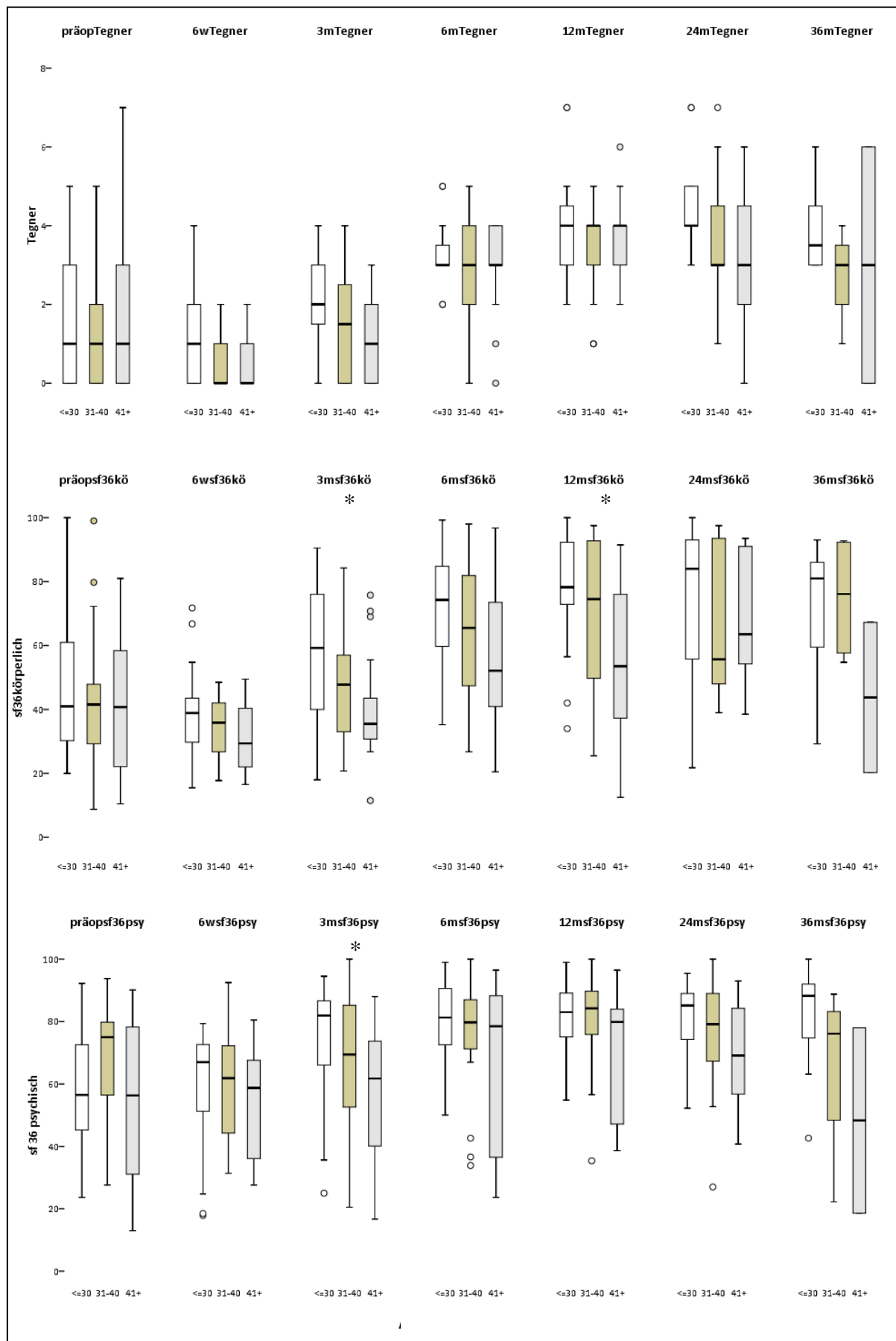
**Tabelle 18:** Ergebnisse des sf-36, short form health survey, Untergruppe sf-36 „psychisch“, hinsichtlich Altersgruppen  $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Alter bei OP in Jahren		präop sf36psy	6w sf36psy	3m sf36psy	6m sf36psy	12m sf36psy	24m sf36psy	36m sf36psy
<= 30	N	25	26	28	20	23	9	9
	Mittelwert	58,2	60,7	74,2	78,8	80,9	79,8	80,6
	SD	17,7	18,3	18,7	14,4	12,3	15,0	18,0
	Median	56,5	67	81,9	81,3*	83*	85,1*	88,3
	Minimum	23,6	17,9	25,0	50,0	54,8	52,3	42,6
	Maximum	92,3	79,4	94,5	99,0	99,0	95,5	100,0
31 - 40	N	19	22	24	21	21	12	4
	Mittelwert	67,2	59,1	66,8	75,4	79,7	75,0	65,8
	SD	20,1	16,8	20,9	17,9	15,9	20,1	29,7
	Median	75	61,9	69,4	79,7*	84,3*	79,2	76,1
	Minimum	27,6	31,4	20,5	33,9	35,4	27,0	22,3
	Maximum	93,8	92,5	100,0	100,0	100,0	100,0	88,8
41+	N	13	12	17	17	13	9	2
	Mittelwert	53,4	53,8	57,6	66,7	71,3	69,6	48,3
	SD	26,4	17,6	20,4	26,1	21,7	18,8	42,0
	Median	56,3	58,7	61,7	78,5*	79,9*	69,1*	48,3
	Minimum	13,0	27,6	16,7	23,6	38,6	40,8	18,6
	Maximum	90,1	80,5	88,0	96,5	96,5	93,0	78,0

**Abb. 13a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Altersgruppen; Lysholm-, IKDC- und VAS-Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



**Abb. 13b:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Altersgruppen; Tegner-, sf-36 „psychisch“ und „körperlich“ Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.



### 3.4 Ergebnisanalyse nach Defektgröße

Um den Einfluss der Defektgröße zu analysieren wurden die Patienten in 3 Defektgrößengruppen  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$  Fläche aufgeteilt. Bei mehreren Defekten wurden diese summiert. 28 Patienten (34,1%) hatten eine Defektgröße  $\leq 3\text{ cm}^2$ , 16 Studienteilnehmer (19,5%) einen Knorpeldefekt zwischen 4 bis 5  $\text{cm}^2$  und bei 20 (24,4%) war der Defekt  $\geq 6\text{cm}^2$ . In der Gruppe  $\geq 6\text{cm}^2$  zeigte sich im Lysholm-Score nach 6, 12 wie auch nach 36 Monaten die größte absolute Zunahme gegenüber dem präoperativen Wert (s. Tabelle 19 und Abbildung 14a).

Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen wurden zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen.

**Tabelle 19:** Statistik der Ergebnisse des Lysholm-Score hinsichtlich Defektgröße  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation. \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Defektgröße in $\text{cm}^2$		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
<= 3	N	25	23	25	23	21	9	8
	Mittelwert	48,2	54,7	65,8	73,1	71,8	77,4	68,9
	SD	23,5	17,1	18,8	18,6	19,1	13,6	19,8
	Median	51,0	57,0	69,0	80,0*	74,0*	74,0*	72,0*
	Minimum	3	19	21	37	34	58	36
	Maximum	86	82	95	100	100	100	90
4 - 5	N	12	12	14	11	9	3	2
	Mittelwert	58,9	59,3	65,1	75,3	79,9	57,3	62,5
	SD	17,7	15,3	16,2	19,4	14,5	17,2	6,4
	Median	58,5	57,0	65,5	81,0*	84,0*	54,0	62,5
	Minimum	33	34	38	40	50	42	58
	Maximum	89	87	90	95	94	76	67
6+	N	19	18	18	16	15	11	3
	Mittelwert	59,8	62,0	73,6	82,8	84,9	80,9	94,3
	SD	24,6	18,6	16,6	15,2	15,7	19,1	9,8
	Median	63,0	66,0	77,5	92,0*	91,0*	84,0*	100,0
	Minimum	4	20	45	56	54	33	83
	Maximum	91	85	100	99	100	100	100

Die Ergebnisse des IKDC-Score sind in Tabelle 20 und Abbildung 14a zusammengefasst. Die größte absolute Zunahme nach 12 Monaten mit 23 Punkten zeigte sich in der Gruppe mit Defektgrößen von 4-5  $\text{cm}^2$  zwischen präoperativ (Median 50) und 36 Monate postoperativ

(Median 80). Nur in dieser Untergruppe bestand eine kontinuierliche Zunahme der Ergebnisse ab dem Zeitpunkt 6 Monate postoperativ bis zum Endpunkt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen ergaben sich zu den Zeitpunkten 3 (p=.018) und 6 Monate (p=.009) postoperativ, jeweils zwischen den Defektgrößen  $\leq 3$  und  $\geq 6\text{cm}^2$ .

**Tabelle 20:** Statistik der Ergebnisse des IKDC -Score hinsichtlich Defektgröße  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Defektgröße in $\text{cm}^2$		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
$\leq 3$	N	22	20	24	21	23	9	8
	Mittelwert	39,1	39,0	44,7	56,3	60,7	61,9	55,0
	SD	24,1	12,7	14,0	17,6	17,2	20,3	21,3
	Median	38,5	38,0	46,0	56,0*	61,0*	56,0*	54,0*
	Minimum	6	21	14	24	32	34	25
	Maximum	97	64	71	93	94	100	87
4 - 5	N	10	12	14	11	9	3	2
	Mittelwert	44,0	39,3	50,2	64,1	64,4	51,7	53,0
	SD	15,9	12,2	14,7	13,1	15,9	0,6	2,8
	Median	41,0	37,0	50,0	66,0*	64,0*	52,0	53,0
	Minimum	18	16	21	43	38	51	51
	Maximum	69	64	72	85	85	52	55
6+	N	16	16	18	15	15	11	4
	Mittelwert	51,6	42,3	57,8	72,0	69,1	70,6	83,3
	SD	13,4	13,7	13,2	11,9	19,1	24,8	11,6
	Median	50,0	44,0	53,5	71,0*	71,0*	76,0*	80,0
	Minimum	32	11	34	43	39	25	74
	Maximum	72	63	86	93	95	98	99

**Tabelle 21:** Ergebnisse des VAS-Score hinsichtlich Defektgröße  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Defektgröße in $\text{cm}^2$		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
$\leq 3$	N	25	24	25	23	21	9	8
	Mittelwert	5,4	3,8	3,6	3,9	3,9	3,3	3,5
	SD	2,7	2,3	2,3	2,2	2,3	2,7	2,5
	Median	6,0	3,5	4,0	4,0*	4,0*	3,5*	4,0*
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	9,0	8,5	8,0	8,0	8,0	7,0	7,0
4 - 5	N	12	13	14	12	9	3	2
	Mittelwert	5,9	3,7	4,0	3,3	4,4	5,3	3,8
	SD	2,1	3,0	2,0	2,6	3,0	3,5	0,4
	Median	6,3	3,0	4,5	3,0*	3,5	5,0	3,8
	Minimum	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	3,5
	Maximum	8,0	8,0	7,0	8,0	10,0	9,0	4,0
6+	N	18	18	18	16	15	11	4
	Mittelwert	4,1	2,8	2,2	2,1	2,2	2,3	0,0
	SD	2,7	1,9	1,5	1,9	2,2	3,2	0,0
	Median	4,3	3,0	2,0	2,0*	2,0*	1,0	0,0
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	8,0	6,5	4,0	6,5	6,0	10,0	0,0

In Tabelle 21 und Abbildung 14a sind die Ergebnisse des VAS-Score dargestellt.

Zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate nach der Transplantation ist die größte Verbesserung im Schmerzniveau bei Defektgrößen zwischen 4 und  $5\text{cm}^2$  zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen bestehen zu den Zeitpunkten 3 ( $p = .028$ ) und 6 Monate ( $p = .045$ ) postoperativ. In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich 3 Monate postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den Subpopulationen 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ , nach 6 Monaten zwischen  $\leq 3$  und  $\geq 6\text{cm}^2$ . 36 Monate nach der Operation ließ sich zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen  $\leq 3$  und  $\geq 6\text{cm}^2$  zeigen.

Im Tegner-Score zeigt sich in allen Gruppen zu den Zeitpunkten ab 6 Monate postoperativ eine Verbesserung gegenüber den präoperativ erhobenen Werten (Tabelle 22, Abbildung 14b).

Die Gruppe der Patienten mit Defektgrößen  $\leq 3\text{cm}^2$  zeigt dabei zu jedem Zeitpunkt die jeweils größte Zunahme gegenüber dem Anfangswert, sowie zu den Zeitpunkten 12 und 24

Monate nach der Transplantation mit jeweils 4 Punkten auch die größte absolute Zunahme zu einem Einzelzeitpunkt gegenüber dem präoperativen Niveau.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

**Tabelle 22:** Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich Defektgröße  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Defektgröße in $\text{cm}^2$		Präop Tegner	6w Tegner	3m Tegner	6m Tegner	12m Tegner	24m Tegner	36m Tegner
<= 3	N	24	24	24	22	21	9	7
	Mittelwert	1,1	0,7	1,7	2,9	3,9	4,0	2,9
	SD	1,9	0,8	1,2	1,0	1,0	1,2	1,3
	Median	0,0	0,5	2,0	3,0*	4,0*	4,0*	3,0*
	Minimum	0	0	0	1	1	2	0
	Maximum	7	2	4	5	5	6	4
4 - 5	N	12	13	12	11	9	3	2
	Mittelwert	1,8	0,6	1,1	3,1	3,8	2,0	3,5
	SD	1,7	1,1	1,4	1,1	1,3	1,0	3,5
	Median	2,0	0,0	0,0	3,0	4,0*	2,0	3,5
	Minimum	0	0	0	0	1	1	1
	Maximum	5	3	3	4	6	3	6
6+	N	19	18	17	15	15	10	4
	Mittelwert	1,9	0,7	2,1	3,4	4,0	4,1	4,5
	SD	1,9	0,8	1,3	1,3	1,6	2,2	1,3
	Median	2,0	0,5	2,0	4,0*	4,0*	3,5	4,5
	Minimum	0	0	0	1	2	0	3
	Maximum	6	2	4	5	7	7	6

Tabelle 23 und Abbildung 14b zeigen die Ergebnisse der Untersuchung des körperlichen Subscore des sf-36. Dabei zeigt sich in allen 3 Gruppen zu jedem Zeitpunkt eine Verbesserung gegenüber dem präoperativen Wert. Die größte Zunahme ließ sich mit 38,2 Punkten ( $42,1 \rightarrow 80,3$ ) in der Gruppe mit Defektgrößen von 4-5  $\text{cm}^2$  nachweisen. Die größten absoluten Werte sind in der Gruppe  $\geq 6\text{cm}^2$  nach 6 Monaten (Median 83) und 24 Monaten (Median 84) zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für die Nachuntersuchungszeitpunkte 3 und 6 Monate berechnet ( $p = .007$  und  $p = .015$ ).



**Tabelle 23:** Ergebnisse des sf-36, short form health survey, Untergruppe sf-36 „körperlich“, hinsichtlich Defektgröße  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Defektgröße in $\text{cm}^2$		Präop sf36kö	6w sf36kö	3m sf36kö	6m sf36kö	12m sf36kö	24m sf36kö	36m sf36kö
<= 3	N	20	20	25	20	23	9	8
	Mittelwert	41,2	34,2	40,9	56,8	63,3	65,7	62,1
	SD	26,3	10,8	14,6	20,1	25,6	18,9	29,5
	Median	32,8	32,8	37,0	57,3*	67,3*	59,8	67,9*
	Minimum	8,8	16,5	18,0	20,5	12,5	43,0	20,3
	Maximum	100,0	54,8	82,8	96,8	100,0	100,0	92,8
4 - 5	N	10	12	14	11	9	3	2
	Mittelwert	44,9	34,4	48,9	70,2	74,5	52,0	63,9
	SD	23,5	15,1	19,3	15,8	21,3	6,0	4,8
	Median	42,1	33,4	45,9	65,3*	80,3*	54,3	63,9
	Minimum	11,8	15,5	21,5	48,3	29,3	45,3	60,5
	Maximum	81,0	71,8	84,3	96,8	95,5	56,6	67,3
6+	N	15	16	18	15	15	11	4
	Mittelwert	46,9	39,9	59,2	75,5	70,4	73,7	76,4
	SD	14,7	10,2	19,4	21,6	23,6	25,0	15,4
	Median	47,8	39,5	59,0	83,0*	73,5*	84,0*	76,5
	Minimum	20,0	28,3	26,8	21,8	25,5	21,8	59,5
	Maximum	81,5	66,8	90,5	99,3	96,8	96,3	93,0

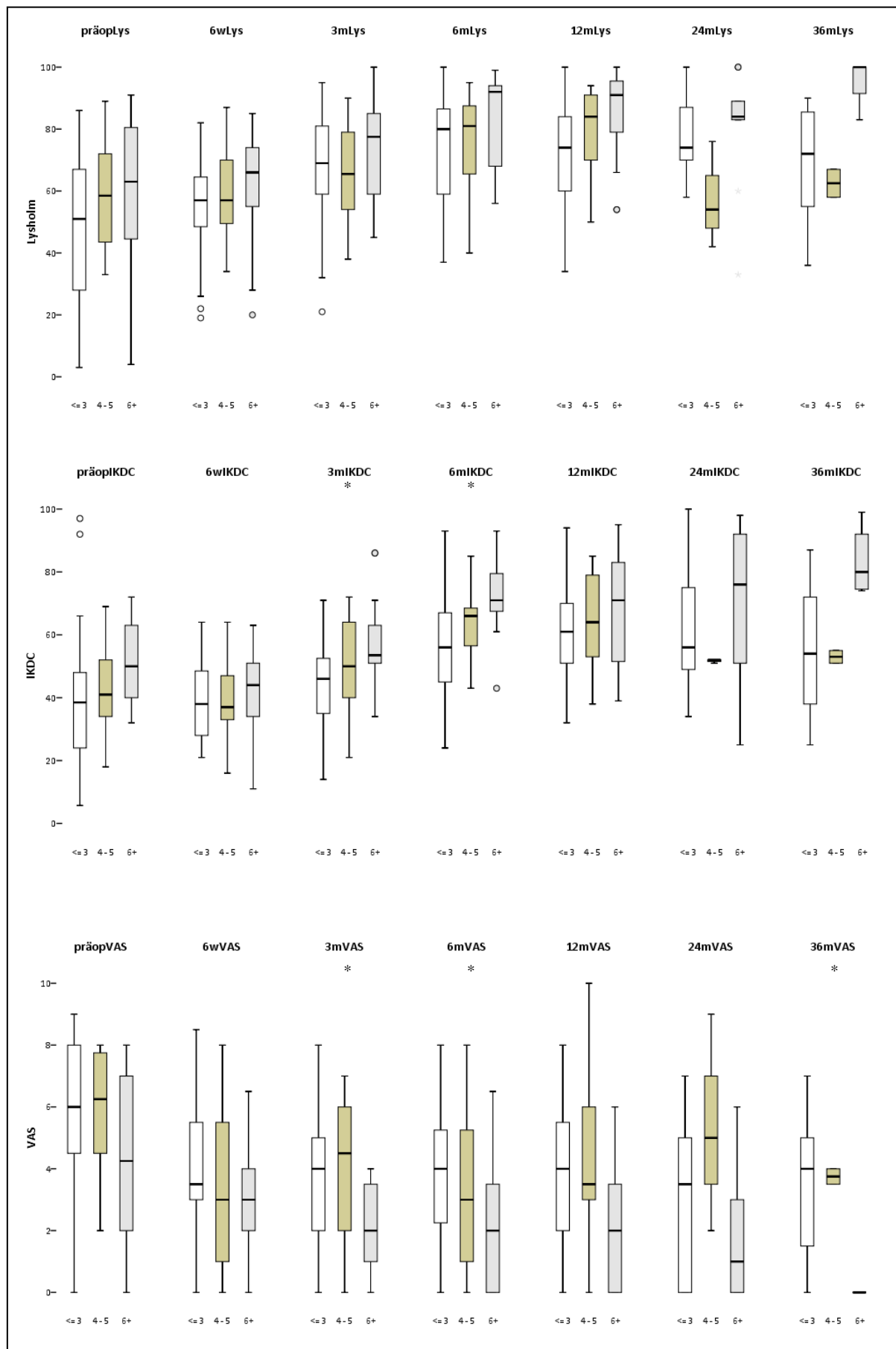
Zum Vergleich war der Median zum gleichen Zeitpunkt in der Gruppe mit Defektgrößen von 4-5  $\text{cm}^2$  um 15,2 Zähler gegenüber dem präoperativen Wert gesunken. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Defektgrößengruppen wurde im Kruskal-Wallis-Test mit  $p = .015$  für 3 Monate postoperativ berechnet. Die ANOVA-Varianzanalyse zeigt hier eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen  $\leq 3$  und  $\geq 6\text{cm}^2$  und zudem eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$  zum Zeitpunkt 24 Monate postoperativ.

**Tabelle 24:** Statistik der Ergebnisse des sf-36, short form health survey, Untergruppe sf-36 „psychisch“, hinsichtlich Defektgröße  $\leq 3$ , 4-5 und  $\geq 6\text{cm}^2$ . n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

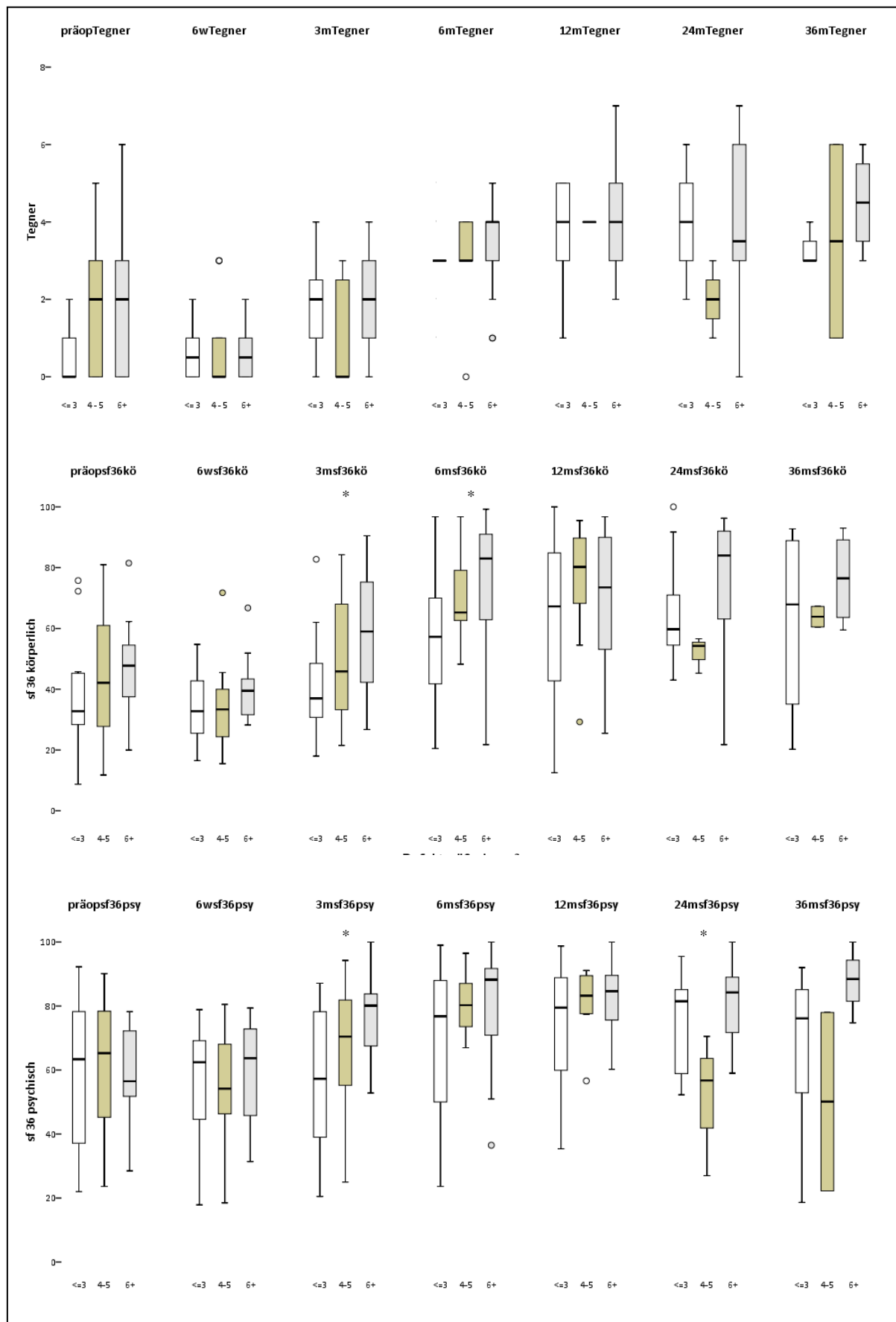
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Defektgröße in $\text{cm}^2$		Präop	6w	3m	6m	12m	24m	36m
		sf36psy	sf36psy	sf36psy	sf36psy	sf36psy	sf36psy	sf36psy
<= 3	N	21	20	25	22	23	9	8
	Mittelwert	58,4	57,3	57,8	68,6	73,6	74,8	67,4
	SD	23,8	16,2	21,2	22,8	19,8	16,5	25,2
	Median	63,4	62,4	57,3	76,8*	79,5*	81,5	76,1
	Minimum	22,0	17,9	20,5	23,6	35,4	52,3	18,6
	Maximum	92,3	78,9	87,1	99,0	98,8	95,5	92,0
4 - 5	N	10	12	14	11	9	3	2
	Mittelwert	61,1	54,3	66,5	81,1	81,1	51,4	50,1
	SD	21,5	18,6	20,8	9,8	10,6	22,2	39,4
	Median	65,3	54,2	70,4	80,3*	83,3*	56,8	50,1
	Minimum	23,6	18,5	25,0	67,0	56,6	27,0	22,3
	Maximum	90,1	80,5	94,3	96,5	91,1	70,5	78,0
6+	N	15	16	18	15	15	11	4
	Mittelwert	58,8	60,4	76,3	79,5	83,3	79,9	87,9
	SD	16,1	16,3	13,0	18,9	11,1	12,5	10,3
	Median	56,5	63,7	80,1	88,3*	84,6*	84,3*	88,4
	Minimum	28,5	31,4	52,8	36,5	60,3	59,0	74,8
	Maximum	78,3	79,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**Abb. 14a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Defektgröße; Lysholm-, IKDC - und VAS-Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen



**Abb. 14b:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Defektgrößen; Tegner-, sf-36 „psychisch“ und „körperlich“ Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.



### 3.5 Ergebnisanalyse nach Defektlokalisierung

Der Einfluß der Lokalisation des Knorpeldefekts auf den Heilungsverlauf wurde anhand 3 Gruppen untersucht. Bei der ersten Gruppe befand sich der Defekt an einer der Femurkondylen (n=35), bei der zweiten Gruppe im Bereich des femoropatellaren Gleitlagers oder direkt retropatellar (n=32) und bei der dritten Gruppe bestanden Knorpeldefekte an mehreren Bereichen (n=15). Die Ergebnisse der statistischen Ausarbeitung sind graphisch in den Abbildungen 15a und b zusammengefasst.

In der Gruppe mit multiplen Knorpeldefekten stieg der Lysholm-Score nach 12 Monaten (Tabelle 25, Abbildung 15a) am stärksten mit 37 Punkten gegenüber dem präoperativen Wert. Auch zu allen übrigen Zeitpunkten (3, 6, 24 und 36 Monate postoperativ) wurden die jeweils größten Zugewinne gegenüber dem Ausgangswert in dieser Gruppe erreicht. Zu keinem der Zeitpunkte konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Lokalisationsgruppen nachgewiesen werden.

**Tabelle 25:** Statistik der Ergebnisse des Lysholm-Score hinsichtlich Lokalisation; Femurkondyle, femoropatellar, multipel. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Lokalisationsgruppe		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
Femurkondyle	N	32	26	28	28	21	12	6
	Mittelwert	59,1	57,0	65,4	74,5	75,4	76,8	67,0
	SD	21,8	17,4	18,0	18,5	19,0	22,3	18,1
	Median	59,5	61,0	63,5	80,5*	79,0*	83,0*	70,5*
	Minimum	17	19	21	40	34	33	36
	Maximum	91	87	100	100	100	100	84
femoropatellar	N	28	29	29	25	26	12	6
	Mittelwert	56,4	62,8	72,7	78,8	82,6	77,0	83,0
	SD	24,6	15,7	17,4	19,8	17,1	16,3	12,8
	Median	61,0	61,0	76,0	85,0*	88,0*	78,5*	86,0*
	Minimum	3	28	32	26	36	54	66
	Maximum	93	87	96	100	100	100	100
multipel	N	11	10	12	9	8	6	2
	Mittelwert	50,7	60,3	71,8	77,8	81,8	76,0	72,0
	SD	26,5	23,9	16,1	13,0	9,8	11,5	39,6
	Median	48,0	66,5	72,0	83,0*	85,0*	78,0	72,0
	Minimum	11	22	41	58	67	60	44
	Maximum	100	95	96	92	94	86	100

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Betrachtung des IKDC -Score in Hinsicht auf etwaige Unterschiede bei unterschiedlicher Lokalisation des Knorpelschadens eingeschränkt durch die geringe Anzahl nachuntersuchter Fälle in der Gruppe „multipel“.

Analog dem Lysholm-Score wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten berechnet.

**Tabelle 26:** Statistik der Ergebnisse des IKDC -Score hinsichtlich Lokalisation; Femurkondyle, femoropatellar, multipel. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Lokalisationsgruppe		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
Femurkondyle	N	25	20	29	25	24	12	6
	Mittelwert	46,2	40,7	51,6	62,7	62,8	66,4	57,5
	SD	24,4	13,3	15,8	15,5	17,9	23,4	16,1
	Median	46,0	43,0	49,0	66,0*	61,0*	64,0*	55,0*
	Minimum	10	11	14	33	38	25	33
	Maximum	97	63	86	93	95	100	76
femoropatellar	N	24	29	28	23	25	12	7
	Mittelwert	46,6	43,1	53,4	63,6	69,0	66,4	71,3
	SD	16,1	12,1	14,4	15,8	17,4	23,6	19,1
	Median	46,5	43,0	52,0	66,0*	70,0*	55,5*	74,0
	Minimum	6	21	33	24	32	34	43
	Maximum	72	64	86	93	95	100	99
multipel	N	10	11	11	9	8	6	2
	Mittelwert	39,6	39,3	50,7	58,6	62,1	67,8	55,0
	SD	25,0	18,3	23,0	17,5	18,4	13,5	42,4
	Median	34,0	32,0	51,0	61,0*	60,5*	69,5	55,0
	Minimum	9	21	20	28	36	43	25
	Maximum	99	86	97	85	85	83	85

Tabelle 27 zeigt die Werte des VAS-Scores. Unabhängig von der Lokalisation wurde zu jedem Nachuntersuchungszeitpunkt ein geringerer VAS-Wert im Vergleich zur präoperativen Erhebung dokumentiert. Die größten Schmerzreduktionen waren in der Gruppe „femoropatellar“ festzustellen. Einzig in dieser Gruppe wurde darüberhinaus ein von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt weiter sinkender VAS-Score erfasst. Im Vergleich der Gruppenmediane untereinander konnten beim VAS-Score keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

**Tabelle 27:** Statistik der Ergebnisse des VAS-Score hinsichtlich Lokalisation; Femurkondyle, femoropatellar, multipel. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Verbesserung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Lokalisationsgruppe		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
Femurkondyle	N	32	27	29	28	22	12	6
	Mittelwert	4,4	3,5	3,5	3,3	3,6	3,5	2,9
	SD	3,0	2,6	2,2	2,2	2,8	3,7	2,7
	Median	4,8	3,5	3,5	3,3*	3,8*	3,0	3,3*
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	9,0	8,5	8,0	8,0	10,0	10,0	7,0
femoropatellar	N	28	30	29	26	26	12	7
	Mittelwert	5,1	2,8	2,6	2,6	2,5	2,2	2,0
	SD	2,6	2,1	2,1	2,5	2,5	2,5	2,3
	Median	5,80	3,0	2,0	2,0*	2,0*	1,5*	1,0*
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	9,0	7,0	6,5	8,0	6,5	7,0	5,0
multipel	N	10	11	12	9	8	6	2
	Mittelwert	5,6	3,4	2,7	3,2	2,6	0,9	2,5
	SD	2,4	2,5	2,0	2,2	1,6	1,3	3,5
	Median	5,5	3,0	3,0	2,0*	2,0*	0,0*	2,5
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	8,0	8,0	6,0	6,5	5,0	3,0	5,0

Beim Tegner-Aktivitäts-Score (Tabelle 28, Abbildung 15b) kam es gruppen- und zeitpunktunabhängig zu einer Zunahme gegenüber dem präoperativen Wert. Dabei zeigte sich eine gegenüber dem Wert vor der Operation nahezu stetige Steigerung ab dem Zeitpunkt 3 Monate postoperativ. Die größte absolute Zunahme gegenüber dem präoperativen Wert wurde zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate in der Gruppe „Femurkondyle“ erzielt, der höchste absolute Wert mit 4,0 in der Gruppe „femoropatellar“ ebenfalls nach 12 und 24 Monaten.

Zu keinem Zeitpunkt konnten statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich Defektlokalisierung und Tegner-Score berechnet werden.

**Tabelle 28:** Statistik der Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich Lokalisation; Femurkondyle, femoropatellar, multipel. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Lokalisationsgruppe		präopTeg	6wTeg	3mTeg	6mTeg	12mTeg	24mTeg	36mTeg
Femurkondyle	N	31	28	27	27	20	12	6
	Mittelwert	1,4	1,0	1,5	2,8	3,6	3,7	3,3
	SD	2,0	1,1	1,3	1,1	1,2	2,1	1,6
	Median	0,0	1,0	1,0	3,0*	3,5*	3,5	3,0*
	Minimum	0	0	0	0	1	0	1
	Maximum	7	4	4	4	6	7	6
femoropatellar	N	28	29	29	24	26	12	6
	Mittelwert	1,7	0,6	1,7	3,3	4,0	3,8	3,8
	SD	1,8	0,8	1,3	1,0	1,1	1,9	1,2
	Median	1,0	0,0	2,0	3,0*	4,0*	4,0	3,5*
	Minimum	0	0	0	1	1	0	3
	Maximum	5	3	4	5	7	7	6
multipel	N	11	11	10	9	8	5	2
	Mittelwert	1,6	0,9	2,2	3,0	3,8	3,6	2,5
	SD	1,4	1,2	1,5	1,6	1,5	1,5	3,5
	Median	2,0	0,0	2,5	3,0*	3,5*	3,0	2,5
	Minimum	0	0	0	0	2	2	0
	Maximum	4	3	4	5	7	6	5

Tabelle 29 und Abbildung 15b zeigen die Ergebnisse des sf-36, Untergruppe sf-36 „körperlich“.

Ab 3 Monate postoperativ war unabhängig von der Defektlokalisierung eine Verbesserung im sf-36 „körperlich“ feststellbar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen in den erfassten Medianen konnten zu keinem Zeitpunkt berechnet werden.



**Tabelle 29:** Statistik der Ergebnisse des sf-36, short form health survey, Untergruppe sf-36 „körperlich“ hinsichtlich Lokalisation; Femurkondyle, femoropatellar, multipel. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

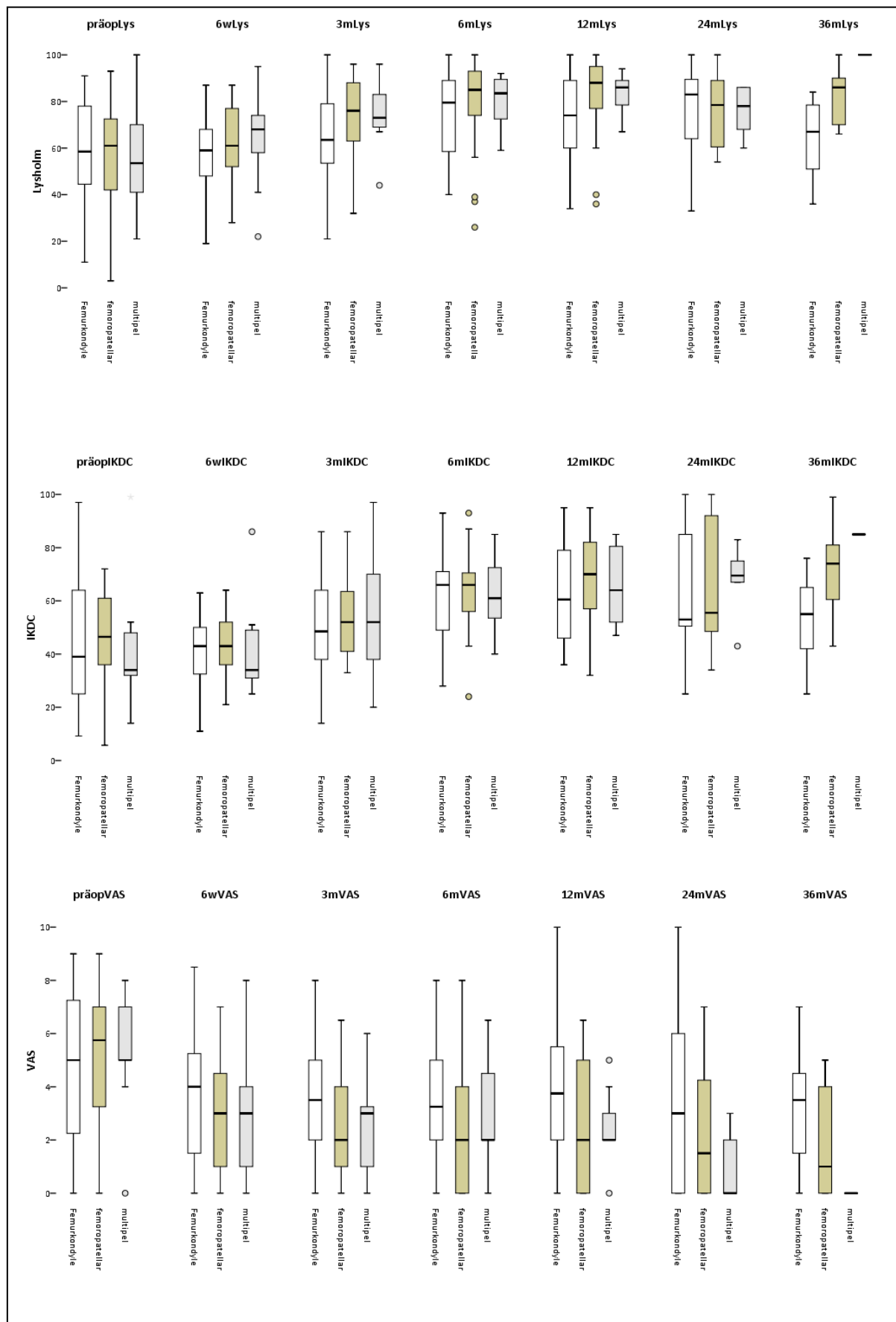
Lokalisationsgruppe		Präop sf36kö	6w sf36kö	3m sf36kö	6m sf36kö	12m sf36kö	24m sf36kö	36m sf36kö
Femurkondyle	N	23	20	30	26	24	12	6
	Mittelwert	44,3	36,2	48,4	64,1	64,4	64,8	64,8
	SD	26,4	11,3	20,0	22,1	26,4	26,2	22,5
	Median	38,5	35,1	42,3	62,6*	73,5*	60,1*	63,9*
	Minimum	8,8	19,0	18,0	21,8	12,5	21,8	29,3
	Maximum	100,0	66,8	89,8	99,3	100,0	100,0	91,8
femoropatellar	N	24	29	28	22	25	12	7
	Mittelwert	46,7	37,5	52,6	66,8	77,1	71,3	78,7
	SD	16,8	11,2	18,7	17,5	19,0	20,2	18,8
	Median	42,8	39,8	48,4	65,0*	80,3*	71,3*	86,0
	Minimum	27,8	15,5	20,8	26,8	31,8	38,5	41,0
	Maximum	81,5	71,8	90,5	98,0	97,5	97,5	93,0
multipel	N	9	11	11	9	8	6	2
	Mittelwert	39,8	31,5	47,9	60,0	64,5	73,1	39,9
	SD	27,4	12,9	24,5	27,1	25,1	21,7	27,8
	Median	34,8	28,5	49,0	69,8	66,9*	75,4	39,9
	Minimum	10,5	16,5	11,5	20,5	26,5	46,5	20,3
	Maximum	96,8	53,5	90,0	91,8	93,0	93,5	59,5

Bei Betrachtung des sf-36 „psychisch“ zeigen sich ebenfalls zu jedem Zeitpunkt der Nachuntersuchung verbesserte Ergebnisse im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert.

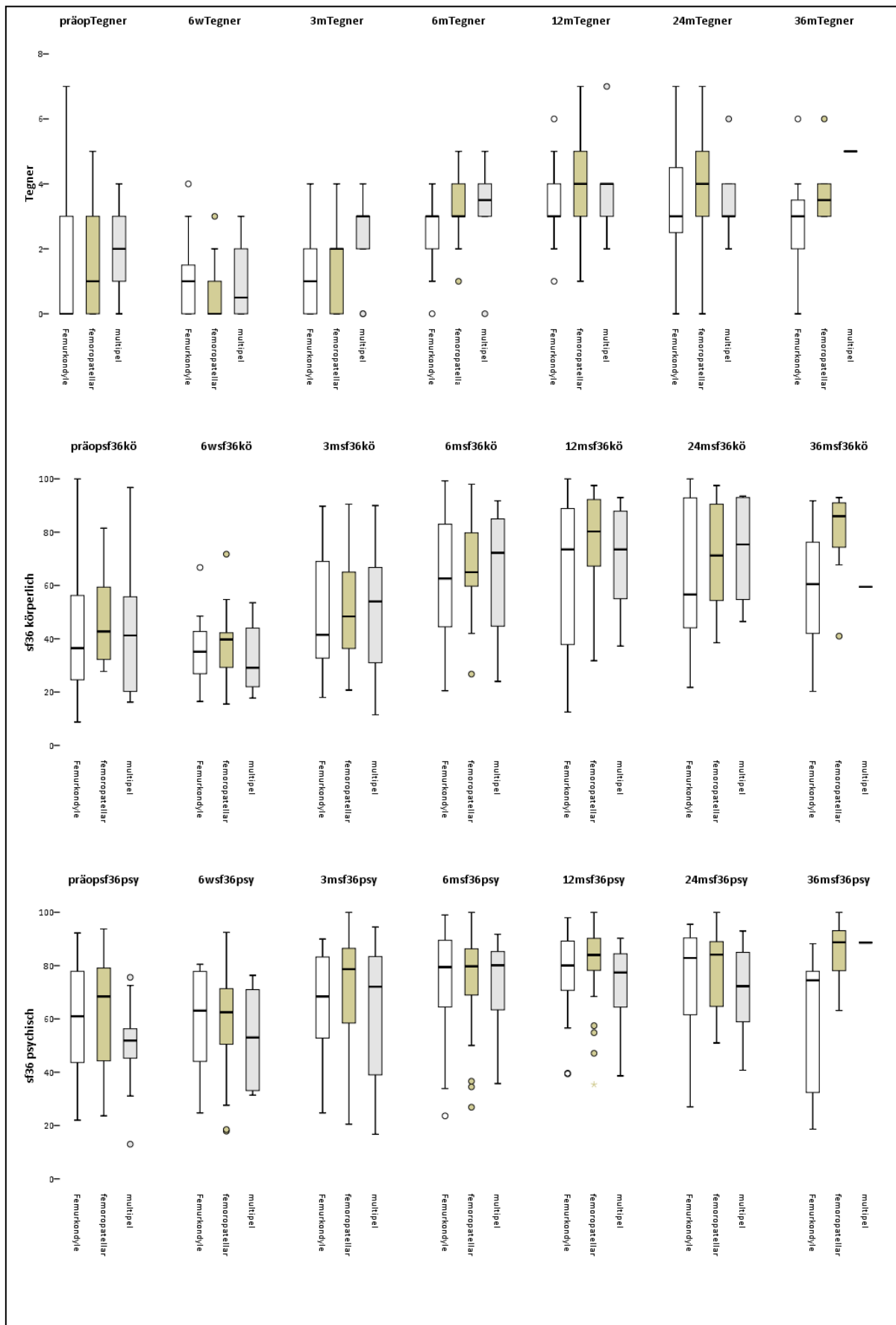
Die größte Zunahme mit 26,5 (51,8→ 78,3) die Gruppe „multipel“ im Vergleich präoperativ zu 6 Monate nach der Transplantation.

Im Vergleich der Gruppen untereinander wurden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede festgestellt.

**Abb. 15a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Lokalisation; Lysholm-, IKDC - und VAS-Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



**Abb. 15b:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Lokalisation; Tegner-, sf-36 „psychisch“ und „körperlich“ Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



### 3.6 Ergebnisanalyse nach Gruppierung in präoperativ erzieltm IKDC -Score

Zur Untersuchung einer Abhängigkeit des Behandlungserfolges am präoperativen Grad an Aktivität, Funktionszustand des Knies und subjektiver Symptomatik wurden die Patienten in 2 Gruppen entsprechend dem präoperativ erhobenen IKDC -Score unterteilt.

12 Studienteilnehmer(innen) (14,6 %) hatten zum Zeitpunkt vor dem Eingriff einen IKDC -Score von  $\leq 30$ , 47 Patienten und Patientinnen (57,3 %) eine Score von 31 oder mehr erzielt.

Bei 23 (28,0 %) war kein präoperatives Ergebnis zu erheben.

Bei der Auswertung des Lysholm-Score (Tabelle 30 und Abbildung 16a) fanden sich in beiden Gruppen zu jedem Nachuntersuchungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert verbesserte Werte. Der höchste absolut erreichte Wert lag bei 89 12 Monate postoperativ bei der Gruppe mit präoperativ  $\geq 31$  Punkten (im folgenden „präOPIKDC31+“). Die höchste Zunahme gegenüber dem präoperativen Median wurde in der Gruppe mit Werten  $\leq 30$  (im folgenden „präOPIKDC $\leq 30$ “) mit 46 Punkten (29,5  $\rightarrow$  75,5) 6 Monate nach dem Eingriff erreicht.

Nach 6 Wochen ( $p=.003$ ), 3 Monaten ( $p=.031$ ), 12 Monaten ( $p=.021$ ) sowie 24 ( $p=.038$ ) und 36 Monaten ( $p=.036$ ) waren die Unterschiede zwischen den Medianen der Gruppen im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant.

**Tabelle 30:** Statistik der Ergebnisse des Lysholm-Score hinsichtlich präoperativem IKDC-Score  $\leq 30$  und  $> 31$  (31+). n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Präoperativer IKDC-Score		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
$\leq 30$	N	12	9	12	12	8	6	2
	Mittelwert	35,2	43,6	59,6	72,1	69,0	66,3	40,0
	SD	19,6	19,7	16,6	14,2	17,1	17,5	5,7
	Median	29,5	48,0	64,5	75,5*	69,5*	69,0*	40,0
	Minimum	11	19	32	48	34	42	36
	Maximum	69	78	82	90	88	92	44
31+	N	47	43	42	38	38	18	8
	Mittelwert	62,4	64,6	71,9	80,0	82,5	84,1	82,0
	SD	20,8	15,6	17,0	17,8	17,0	13,5	15,5
	Median	65,0	65,0	75,5	85,0*	89,0*	86,0*	85,5*
	Minimum	4	20	21	37	36	54	58
	Maximum	100	95	96	100	100	100	100

In Tabelle 31 und Abbildung 16a sind die Ergebnisse des IKDC-Score dargestellt. Dabei zeigen sich abgesehen vom Nachuntersuchungstermin nach 36 Monaten zu allen Zeitpunkten jeweils bei der Gruppe mit präoperativen IKDC-Werten  $\leq 30$  die höheren Zunahmen gegenüber dem Ausgangswert vor dem Eingriff. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Untergruppen wurden für die Nachuntersuchungen nach 3 (p=.001), 6 (p=.003), 12 (p=.037) und 36 Monaten (p=.036) berechnet.

**Tabelle 31:** Statistik der Ergebnisse des IKDC-Score hinsichtlich präoperativem IKDC-Score  $\leq 30$  und  $> 31$  (31+). n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Präoperativer IKDC-Score		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
≤ 30	N	12	10	12	12	9	6	2
	Mittelwert	17,2	35,7	37,3	51,2	55,9	63,3	29,0
	SD	7,3	14,2	13,2	13,0	16,5	15,8	5,7
	Median	17,5	32,5	38,0	52,5*	54,0*	60,0*	29,0
	Minimum	6	16	14	28	36	49	25
	Maximum	28	55	64	67	83	91	33
31+	N	47	41	42	37	38	18	9
	Mittelwert	52,4	43,1	55,1	66,3	70,0	73,8	70,9
	SD	17,4	14,2	14,6	15,7	16,6	21,5	18,4
	Median	48,0	43,0	53,0	66,0*	70,5*	76,0*	74,0*
	Minimum	32	11	25	24	32	34	43
	Maximum	99	86	97	93	95	100	99

Bei der Auswertung des VAS-Score (Tabelle 32, Abbildung 16a) wurden in beiden Untergruppen zu allen Zeitpunkten niedrigere Werte im Vergleich zu den präoperativen Erhebungen beobachtet.

Der niedrigste Median war mit VAS 0,0 in der Untergruppe „präOPIKDC31+“ nach 36 Monaten erhoben. Zum gleichen Zeitpunkt war der Median in der Gruppe „präOPIKDC $\leq 30$ “ bei 6,0.

Zu den Nachuntersuchungszeitpunkten 6 Wochen und 3 Monate waren die Unterschiede zwischen beiden Untergruppen jeweils statistisch signifikant (p=.009 und p=.002).

**Tabelle 32:** Statistik der Ergebnisse des VAS-Score hinsichtlich präoperativem IKDC-Score  $\leq 30$  und  $> 31$  (31+). n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Präoperativer IKDC-Score		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
$\leq 30$	N	12	10	12	12	9	6	2
	Mittelwert	6,0	5,1	4,8	4,0	4,1	3,2	6,0
	SD	2,5	2,6	1,7	2,1	2,8	4,0	1,4
	Median	7,0	5,5	5,0	4,5*	4,0*	1,5	6,0
	Minimum	0,0	1,0	2,0	1,0	0,0	0,0	5,0
	Maximum	8,5	8,5	7,0	8,0	10,0	9,0	7,0
31+	N	46	45	43	39	38	18	9
	Mittelwert	4,5	2,7	2,5	2,7	2,7	1,7	1,9
	SD	2,8	2,0	2,1	2,3	2,5	2,1	2,4
	Median	4,8	3,0	2,0	2,5*	2,5*	0,5*	0,0*
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	9,0	7,0	8,0	8,0	8,0	6,0	5,0

Bei der Auswertung der Ergebnisse des Tegner-Aktivitäts-Scores (Tabelle 33 und Abbildung 16b) zeigte sich bei beiden Gruppen die größte Zunahme mit 4 Punkten nach 24 Monaten. Zum primären Endpunkt nach 12 Monaten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle 33:** Statistik der Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich präoperativem IKDC-Score  $\leq 30$  und  $> 31$  (31+). n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Präoperativer IKDC-Score		präopTegner	6wTegner	3mTegner	6mTegner	12mTegner	24mTegner	36mTegner
$\leq 30$	N	12	9	12	12	8	6	2
	Mittelwert	0,2	0,8	1,3	2,8	3,1	4,3	1,5
	SD	0,4	0,8	1,2	1,2	0,6	1,9	2,1
	Median	0,0	1,0	1,0	3,0*	3,0*	4,0*	1,5
	Minimum	0	0	0	0	2	2	0
	Maximum	1	2	3	4	4	7	3
31+	N	46	45	41	36	37	17	8
	Mittelwert	1,9	0,9	1,8	3,2	4,0	4,1	3,9
	SD	1,9	1,1	1,4	1,1	1,3	1,7	1,7
	Median	2,0	1,0	2,0	3,0*	4,0*	4,0*	3,5*
	Minimum	0	0	0	0	1	1	1
	Maximum	7	4	4	5	7	7	6

Bei der Auswertung des körperlichen Subscore des sf-36 zeigt sich bereits präoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten die vor dem Eingriff IKDC Werte  $\leq 30$  beziehungsweise  $\geq 31$  erreicht hatten. Während in der Gruppe „präOPIKDC31+“ 6 Wochen postoperativ ein Rückgang um 9 Punkte (44,8  $\rightarrow$  35,8) beobachtet wurde, ist zu allen übrigen Nachuntersuchungszeitpunkten in beiden Gruppen jeweils ein gegenüber dem präoperativen Wert gesteigerter sf-36 „körperlich“-Median zu verzeichnen.

Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen zum Zeitpunkt 3 Monate (p=.001), 6 Monate (p=.006) und 3 Jahre nach der Transplantation (p=.034).

Tabelle 34 zeigt die deskriptive Statistik und Abbildung 16b die graphische Darstellung.

**Tabelle 34:** Statistik der Ergebnisse des sf-36, short form health survey, Untergruppe sf-36 „körperlich“ hinsichtlich präoperativem IKDC-Score  $\leq 30$  und  $> 31$  (31+).

n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.

\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Präoperativer IKDC-Score		präopsf36kö	6wsf36kö	3msf36kö	6msf36kö	12msf36kö	24msf36kö	36msf36kö
$\leq 30$	N	11	10	12	12	9	6	2
	Mittelwert	19,6	30,3	34,7	49,0	58,1	58,7	24,8
	SD	8,4	12,2	13,8	20,6	29,9	18,2	6,4
	Median	19,8	25,5	30,9	48,1*	41,8*	53,3*	24,8
	Minimum	8,8	16,5	11,5	20,5	26,5	45,3	20,3
	Maximum	31,5	48,5	69,8	84,0	97,5	94,0	29,3
31+	N	45	41	43	37	38	18	9
	Mittelwert	50,7	36,8	52,1	69,4	75,9	77,9	73,3
	SD	20,7	11,4	18,5	19,7	19,0	19,1	18,5
	Median	44,8	35,8	48,5	72,3*	79,3*	86,0*	67,8*
	Minimum	20,0	15,5	18,0	21,8	31,8	43,0	41,0
	Maximum	100,0	71,8	90,5	98,0	100,0	100,0	93,0

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Betrachtung des psychischen Subscore des sf-36.

Auch hier besteht in der Gruppe „präOPIKDC31+“ 6 Wochen nach der Operation ein geringgradiger Rückgang. In der Gruppe „präOPIKDC $\leq 30$ “ wurde zum letzten Nachuntersuchungstermin nach 36 Monaten ein gegenüber dem präoperativen Wert verminderter Median beobachtet (38,5  $\rightarrow$  30,5).

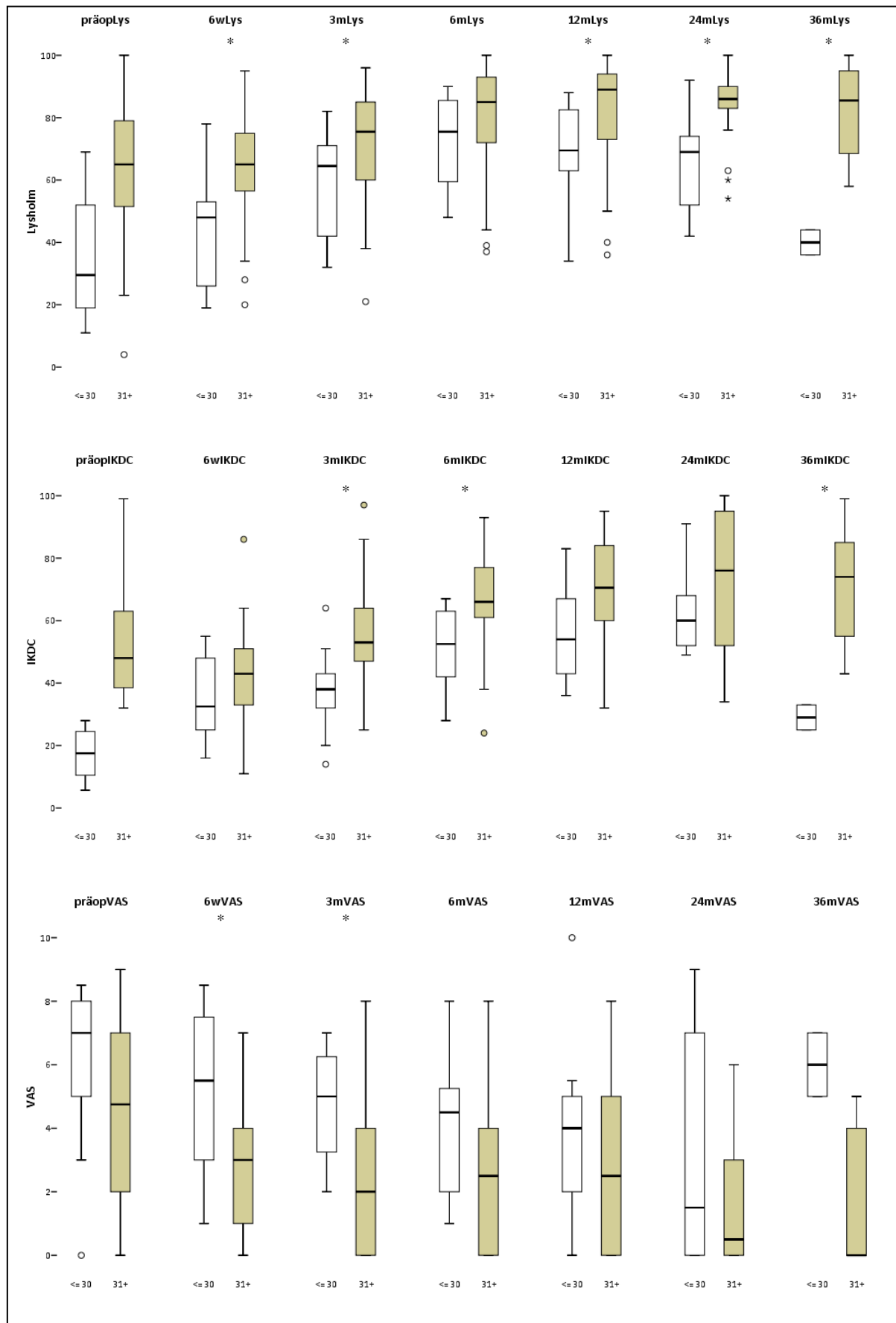
Zu allen übrigen Nachuntersuchungszeitpunkten waren gegenüber dem Median vor dem Eingriff höhere Werte festgehalten worden. Der größte Wert wurde mit 84,4 Punkten nach 24 Monaten in der Gruppe „präOPIKDC31+“ gesehen. Die größte absolute Differenz zum

präoperativen Wert war mit 41,9 Punkten für die Gruppe „präOPIKDC $\leq$ 30“ 12 Monate postoperativ berechnet worden (38,5  $\rightarrow$  80,4).

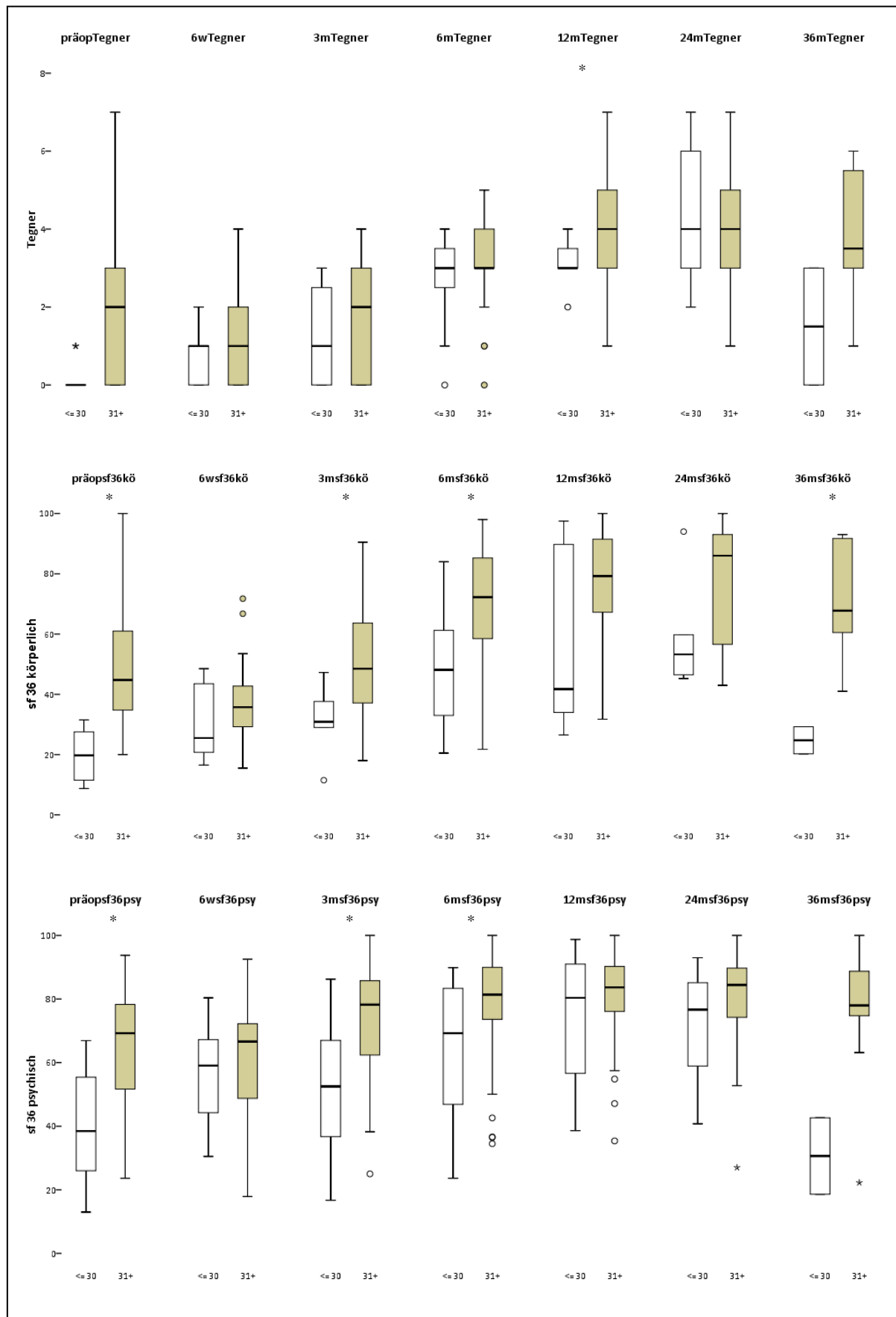
Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen im Mann-Whitney-U-Test präoperativ ( $p=.000$ ) sowie nach 3 ( $p=.003$ ) und 6 Monaten ( $p=.035$ ).



**Abb. 16a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich präoperativem IKDC-Score; Lysholm-, IKDC- und VAS-Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



**Abb. 16b:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich präoperativem IKDC-Score; Tegner-, sf-36 „psychisch“ und „körperlich“ Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



### 3.7 Ergebnisanalyse nach Symptombdauer bis zur Operation

Zur Analyse des Prädiktors Symptombdauer bis zum Einschluss in die Studie wurden die Patienten in 2 Gruppen mit Beschwerden  $\leq 12$  und  $> 12$  Monate (13+) eingeteilt.

Eine verwertbare Erhebung war bei 40 Patienten erfolgt, davon gaben 50% (n=20) an Beschwerden seit weniger als 12 Monate zu haben. Ebenso viele (n=20) berichteten von einer Symptombdauer von mindestens 12 oder mehr Monaten.

Im Lysholm-Score (Tabelle 36 und Abbildung 17a) zeigten sich in beiden Gruppen zu jedem Nachuntersuchungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert verbesserte Werte.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten zu keinem Zeitpunkt gesehen werden.

**Tabelle 36:** Statistik der Ergebnisse des Lysholm-Score hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate (13+) bis zur OP. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Symptombdauer bis OP in Monaten		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
$\leq 12$	N	19	18	19	17	13	9	3
	Mittelwert	52,6	57,5	69,6	76,1	79,2	85,8	68,3
	SD	22,1	18,8	16,0	21,6	18,0	14,5	22,1
	Median	59,0	59,5	70,0	84,0*	81,0*	86,0*	74,0
	Minimum	4	22	37	26	40	58	44
	Maximum	80	87	95	100	100	100	87
13+	N	18	19	18	17	18	9	6
	Mittelwert	51,8	53,9	66,8	74,2	74,7	75,4	72,7
	SD	20,7	21,2	19,0	20,0	21,1	15,8	23,6
	Median	51,0	52,0	71,0	86,0*	79,5*	76,0	76,0*
	Minimum	17	19	38	37	34	54	36
	Maximum	85	87	96	96	100	100	100

Tabelle 37 und Abbildung 17a zeigen die Ergebnisse des IKDC-Score. Die erzielten Score-Werte waren gruppenunabhängig zu jedem Zeitpunkt der Nachuntersuchung über dem Ausgangswert. Zwischen den beiden Gruppen konnten zu keinem Nachuntersuchungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede ausgemacht werden.

**Tabelle 37:** Statistik der Ergebnisse des IKDC-Score hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate (13+) bis zur OP. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Symptombdauer bis OP in Monaten		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
$\leq 12$	N	16	17	18	16	15	9	4
	Mittelwert	42,1	41,4	53,3	61,3	64,7	78,7	55,5
	SD	21,9	13,0	11,5	16,4	19,8	20,1	21,8
	Median	41,0	44,0	51,0	64,0*	66,0*	76,0*	61,5
	Minimum	6	21	32	28	36	46	25
	Maximum	92	63	74	93	95	100	74
13+	N	15	16	19	14	17	9	6
	Mittelwert	41,8	40,5	53,2	63,2	61,8	61,1	64,3
	SD	14,4	14,5	16,0	18,5	17,9	18,8	21,5
	Median	36,0	39,5	49,0	64,0*	60,0*	52,0	65,0*
	Minimum	11	11	32	24	32	43	33
	Maximum	62	64	86	93	93	98	87

Das Schmerzniveau (Tabelle 38 und Abbildung 17a) der beiden Gruppen reduzierte sich zu jedem Zeitpunkt. Für diesen Zeitpunkt wurde im Mann-Whitney-U-Test ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Symptombdauer-Gruppen errechnet ( $p = .008$ ).

**Tabelle 38:** Statistik der Ergebnisse des VAS-Score hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate (13+) bis zur OP. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Symptombdauer bis OP in Monaten		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
$\leq 12$	N	19	19	19	18	14	9	4
	Mittelwert	5,4	2,7	2,9	3,6	2,3	0,3	3,3
	SD	2,9	2,1	1,6	2,3	2,1	1,0	2,4
	Median	6,5	3,0	3,0	3,8*	2,5*	0,0*	4,0
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	8,0	6,5	5,0	8,0	6,0	3,0	5,0
13+	N	18	19	18	17	18	9	6
	Mittelwert	5,3	4,1	3,0	3,3	2,7	2,7	2,6
	SD	2,0	2,7	2,2	2,5	2,6	2,3	2,8
	Median	5,5	4,5	2,8	3,0*	2,0*	2,0*	2,3*
	Minimum	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	8,5	8,5	6,0	8,0	7,5	6,0	7,0

Die Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate sind in Tabelle 39 und Abbildung 17b dargestellt.

Dabei zeigt sich zu fast jedem der Nachuntersuchungszeitpunkte in beiden Untergruppen eine Zunahme des Aktivitätsniveaus. In den statistischen Tests konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen unterteilt nach Symptombdauer berechnet werden.

**Tabelle 39:** Statistik der Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate (13+) vor OP. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Symptombdauer Monate		präopTegner	6wTegner	3mTegner	6mTegner	12mTegner	24mTegner	36mTegner
$\leq 12$	N	19	18	18	17	13	8	3
	Mittelwert	1,4	0,7	1,7	2,8	3,9	4,5	2,0
	SD	1,9	0,7	1,1	1,1	1,1	2,4	1,7
	Median	1,0	1,0	2,0	3,0*	4,0*	5,0	3,0
	Minimum	0	0	0	1	1	0	0
	Maximum	6	2	4	4	5	7	3
13+	N	18	19	18	17	18	9	6
	Mittelwert	1,6	0,8	1,9	3,0	3,5	3,4	3,7
	SD	1,8	0,95	1,4	1,3	1,2	1,7	1,8
	Median	1,5	1,0	2,0	3,0*	3,0*	3,0	3,5*
	Minimum	0	0	0	0	1	1	1
	Maximum	7	2	4	5	7	7	6

Bei der Auswertung des körperlichen Subscore des sf-36 ( Tabelle 40 und Abbildung 17b) zeigt sich in beiden Gruppen 6 Wochen nach dem Eingriff – in der Gruppe  $> 12$  Monate ebenfalls nach 3 Monaten - zunächst ein leichter Rückgang gegenüber dem Ausgangswert. Anschließend zeigen sich jeweils gegenüber dem präoperativen Median verbesserte Werte. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten konnten im Mann-Whitney-U-Test nicht nachgewiesen werden.

**Tabelle 40:** Statistik der Ergebnisse des sf-36 „körperlich“ hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate (13+) bis zur OP. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
 \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Symptombdauer bis OP in Monaten		Präop sf36kö	6w sf36kö	3m sf36kö	6m sf36kö	12m sf36kö	24m sf36kö	36m sf36kö
$\leq 12$	N	14	17	18	16	14	9	4
	Mittelwert	41,8	36,6	48,9	59,5	67,9	80,4	57,2
	SD	20,2	12,0	17,8	23,1	26,6	21,0	27,8
	Median	37,8	36,0	44,8	64,4*	67,4*	91,0*	61,3
	Minimum	10,5	16,5	26,7	20,5	26,5	38,5	20,3
	Maximum	100,0	66,8	89,0	96,8	100,0	100,0	86,0
13+	N	14	16	19	14	18	9	6
	Mittelwert	42,8	35,2	52,3	70,7	69,3	66,5	66,4
	SD	20,9	9,4	21,0	20,3	21,5	19,2	23,2
	Median	43,9	35,1	42,8	75,8*	73,9*	56,6*	63,9*
	Minimum	8,8	17,8	20,8	26,8	25,5	39,0	29,3
	Maximum	81,5	51,9	90,5	94,3	96,8	93,0	92,8

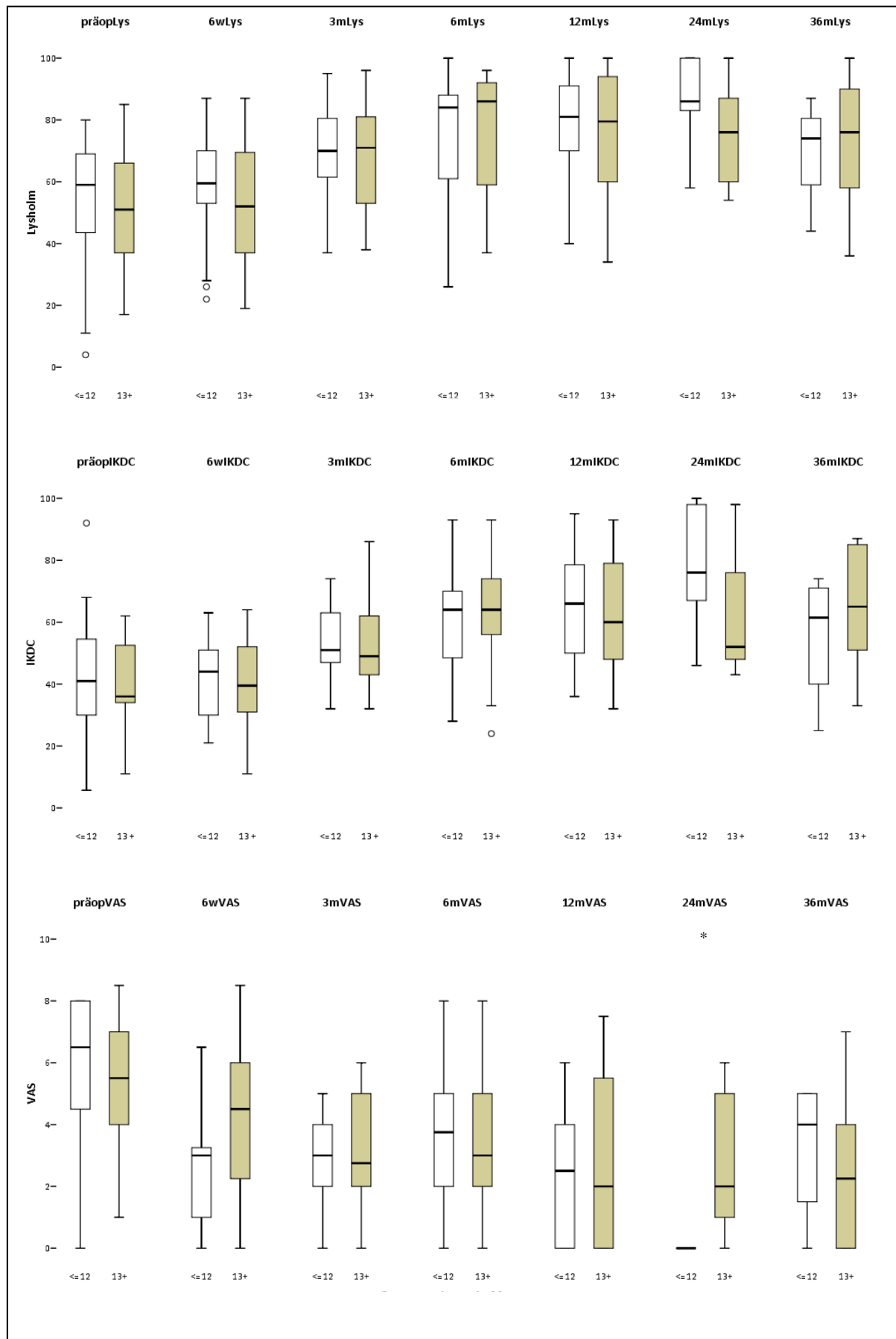
Im psychischen Subscore des sf-36 (Tabelle 41 und Abbildung 17b) zeigt sich zu jedem Erhebungszeitpunkt ein gegenüber dem präoperativen Wert verbessertes Ergebnis.

Der höchste erzielte Median wurde mit 84,6 Punkten zum Zeitpunkt 24 Monate nach dem Eingriff für die Gruppe  $\leq 12$  Monate errechnet. Der größte absolute Zugewinn war mit 27,5 Punkten ( 54,2  $\rightarrow$  81,7) in der Gruppe  $> 12$  Monate 12 Monate postoperativ gesehen worden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden für keinen Zeitpunkt berechnet.

**Tabelle 41:** Statistik der Ergebnisse des sf-36 „psychisch“ hinsichtlich Symptombdauer  $\leq 12$  Monate und  $> 12$  Monate (13+) bis zur OP. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
 \* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

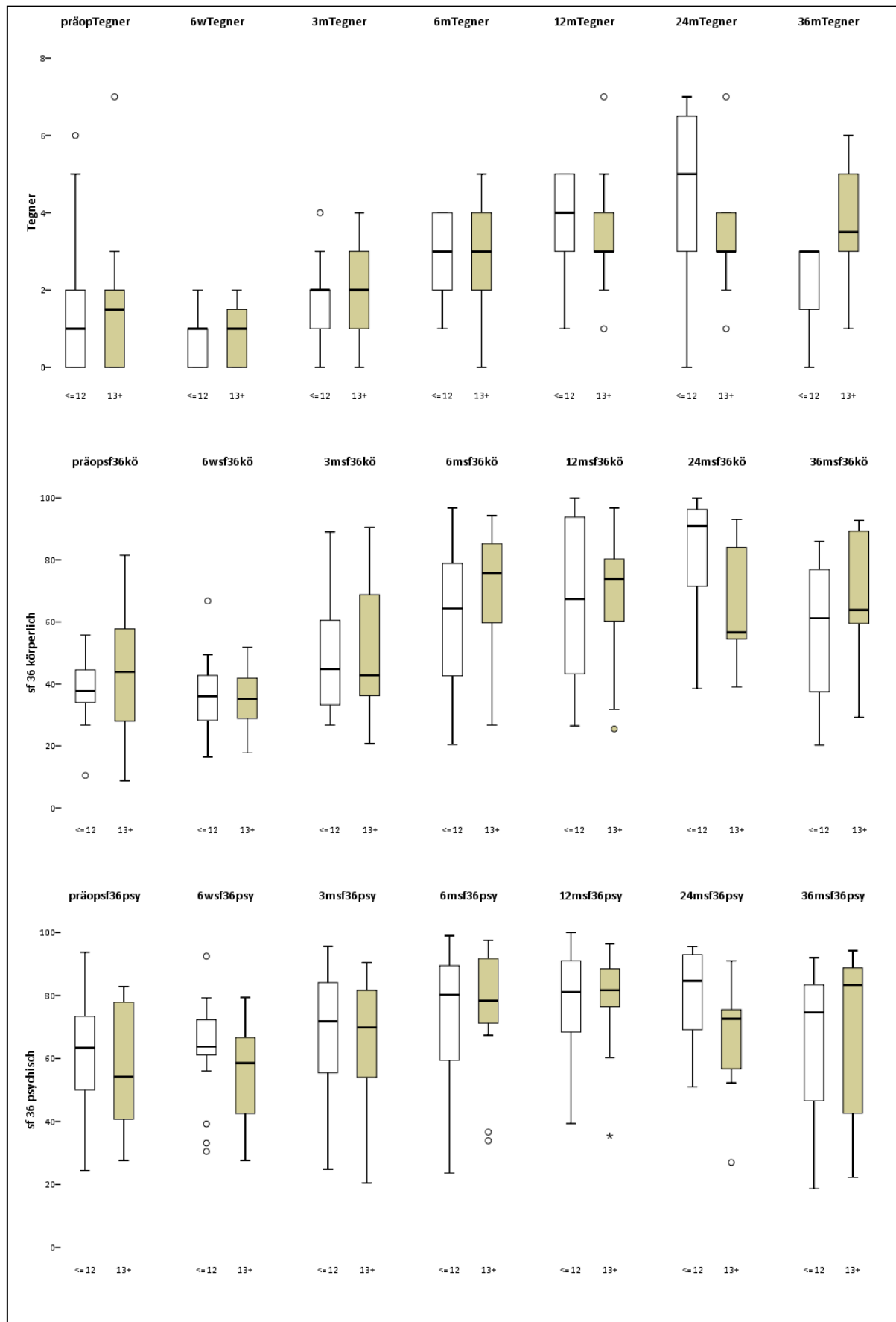
Symptombdauer bis OP in Monaten		Präop sf36psy	6w sf36psy	3m sf36psy	6m sf36psy	12m sf36psy	24m sf36psy	36m sf36psy
$\leq 12$	N	15	17	18	17	14	9	4
	Mittelwert	61,0	62,9	68,0	70,7	77,7	79,9	65,0
	SD	21,2	16,2	19,5	25,1	18,2	16,3	32,0
	Median	63,4	63,8	71,8	80,3*	81,1*	84,6*	74,6
	Minimum	24,4	30,5	24,8	23,6	39,4	51,0	18,6
	Maximum	93,8	92,5	95,6	99,0	100,0	95,5	92,0
13+	N	14	16	19	14	18	9	6
	Mittelwert	58,3	54,7	66,5	75,6	78,5	66,9	69,1
	SD	19,0	15,4	19,8	19,3	14,4	19,8	29,6
	Median	54,2	58,6	69,9	78,4*	81,7*	72,6	83,3
	Minimum	27,6	27,6	20,5	33,9	35,4	27,0	22,3
	Maximum	82,9	79,4	90,5	97,5	96,5	91,0	94,3

**Abb. 17a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Symptombdauer  $\leq 12$  Monate ( $\leq 12$ ) und  $> 12$  Monate ( $13+$ ) bis zur OP. Lysholm-, IKDC- und VAS-Score.  $\circ$  = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.





**Abb. 17a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Symptombdauer  $\leq 12$  Monate ( $\leq 12$ ) und  $> 12$  Monate ( $13+$ ) bis zur OP. Tegner-, sf-36 „psychisch“ und „körperlich“ Score. ° = Ausreißer. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



### 3.8 Ergebnisanalyse nach Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D

Von den 82 involvierten Patientinnen und Patienten wurden n = 49 mit ARTHROcell® 3D (59,8 %) und n = 33 mit NOVOCART® 3D (40,2 %) behandelt.

Die Ergebnisse getrennt nach OP-Verfahren sind in den Tabellen 42 bis 47 sowie in den Abbildungen 18a und b dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung des Lysholm-Score (Tab. 43 und Abb. 18b) ließ sich für beide Gruppen bis 24 Monate postoperativ eine Verbesserung gegenüber dem präoperativen Ausgangswert berechnen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahrensgruppen ließ sich für den Zeitpunkt 6 Wochen postoperativ berechnen ( $p = .009$ ). Zu den übrigen Nachuntersuchungszeitpunkten wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gesehen.

**Tabelle 42:** Statistik der Ergebnisse des Lysholm-Score hinsichtlich Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Verfahren		präopLys	6wLys	3mLys	6mLys	12mLys	24mLys	36mLys
Codon	N	43	43	43	42	33	19	13
ARTHROcell® 3D	Mittelwert	54,9	56,2	69,5	76,3	79,0	76,6	72,6
	SD	26,0	17,8	17,0	16,8	17,9	16,1	18,5
	Median	55,0	57,0	70,0	80,0*	84,0*	83,0*	74,0*
	Minimum	3	19	38	37	34	42	36
	Maximum	100	95	100	100	100	100	100
NOVOCART® 3D	N	28	22	26	20	22	11	1
	Mittelwert	59,6	67,8	69,6	77,7	80,8	76,8	100,0
	SD	19,1	15,0	18,7	21,3	16,3	20,9	.
	Median	61,5	69,0	75,5	86,0*	87,0*	86,0*	100,0
	Minimum	14	35	21	26	40	33	100
	Maximum	91	87	93	100	100	100	100

In Tabelle 43 und deskriptiv in Abbildung 18a sind die Ergebnisse des IKDC-Score dargestellt. Nach 6 Wochen verbessern sich die IKDC Werte gegenüber dem präoperativen Wert kontinuierlich. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten mittels Mann-Whitney-U-Test zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

**Tabelle 43:** Statistik der Ergebnisse des IKDC-Score hinsichtlich Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Verfahren		präopIKDC	6wIKDC	3mIKDC	6mIKDC	12mIKDC	24mIKDC	36mIKDC
Codon	N	33	38	44	37	33	19	14
ARTHROcell® 3D	Mittelwert	45,7	40,5	53,1	62,3	64,7	65,6	62,1
	SD	22,1	14,8	16,5	17,3	17,9	20,0	20,7
	Median	46,0	41,5	51,0	66,0*	64,0*	56,0*	61,5*
	Minimum	6	11	21	24	32	34	25
	Maximum	99	86	97	93	95	100	99
NOVOCART® 3D	N	26	22	24	20	24	11	1
	Mittelwert	44,7	43,6	50,6	62,6	66,5	68,6	85,0
	SD	20,6	11,3	16,2	12,8	17,8	24,1	.
	Median	44,5	42,0	51,0	61,5*	64,0*	71,0*	85,0
	Minimum	11	21	14	40	37	25	85
	Maximum	97	64	79	85	95	100	85

Die Ergebnisse des Schmerzniveaus beider Untergruppen im VAS-Score sind Tabelle 44 und Abbildung 18a zu entnehmen.

Ausgehend von einem mittleren VAS-Score von 5 verringerte sich der Schmerz unabhängig vom OP-Verfahren zu jedem postoperativen Erhebungszeitpunkt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen errechnet.

**Tabelle 44:** Statistik der Ergebnisse des VAS-Score hinsichtlich Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Verfahren		präopVAS	6wVAS	3mVAS	6mVAS	12mVAS	24mVAS	36mVAS
Codon	N	43	44	43	42	33	19	14
ARTHROcell® 3D	Mittelwert	5,1	3,8	2,8	3,1	3,0	2,6	2,6
	SD	2,7	2,4	2,0	2,4	2,8	2,7	2,4
	Median	5,0	4,0	2,0	3,0*	3,0*	2,0*	3,0*
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	9,0	8,5	7,0	8,0	10,0	9,0	7,0
NOVOCART® 3D	N	27	24	27	21	23	11	1
	Mittelwert	4,5	2,0	3,3	2,8	3,0	2,3	0,0
	SD	2,9	1,9	2,4	2,3	2,2	3,6	.
	Median	5,0	2,0	3,0	2,0*	3,0*	0,0*	0,0
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	9,0	7,5	8,0	8,0	6,0	10,0	0,0

Die Werte des Tegner-Score im Vergleich NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D sind in Tabelle 45 und 18b dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden OP-Verfahrensgruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

**Tabelle 45:** Statistik der Ergebnisse des Tegner-Score hinsichtlich Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Verfahren		Präop Tegner	6w Tegner	3m Tegner	6m Tegner	12m Tegner	24m Tegner	36m Tegner
Codon	N	43	43	41	41	33	18	13
ARTHROcell® 3D	Mittelwert	1,5	0,6	1,8	3,0	3,8	3,7	3,3
	SD	1,8	0,8	1,2	1,2	1,1	1,6	1,7
	Median	1,0	0,0	2,0	3,0*	4,0*	3,0*	3,0*
	Minimum	0	0	0	0	1	1	0
	Maximum	7	3	4	5	7	7	6
NOVOCART® 3D	N	27	25	25	19	21	11	1
	Mittelwert	1,6	1,1	1,6	3,0	3,8	3,7	5,0
	SD	1,9	1,3	1,5	1,0	1,3	2,4	.
	Median	1,0	1,0	2,0	3,0*	4,0*	4,0	5,0
	Minimum	0	0	0	0	1	0	5
	Maximum	5	4	4	5	7	7	5

Tabelle 46 und Abbildung 18b zeigen die Ergebnisse des sf-36 „körperlich“ hinsichtlich des OP-Verfahrens. In beiden Untergruppen zeigt sich nach 6 Wochen ein Rückgang, anschließend steigen in beiden Gruppen zu allen Erhebungszeitpunkten die Werte an.

Die größte Zunahme gegenüber dem Ausgangswert (Median 37,8) wurde mit +39,2 zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Knorpeltransplantation in der Gruppe NOVOCART® 3D erzielt. Mit 77 Punkten stellt dies gleichsam den höchsten absolut erreichten Wert im sf-36 „körperlich“ beider Gruppen dar.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten zu keinem Nachuntersuchungszeitpunkt berechnet werden.

**Tabelle 46:** Statistik der Ergebnisse des sf-36 „körperlich“ hinsichtlich Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Verfahren		Präop sf36kö	6w sf36kö	3m sf36kö	6m sf36kö	12m sf36kö	24m sf36kö	36m sf36kö
Codon	N	30	38	44	38	34	19	14
	ARTHROcell® 3D Mittelwert	47,1	35,1	51,7	65,1	68,2	69,3	68,6
	SD	23,9	10,3	20,7	22,0	24,1	20,2	24,5
	Median	46,0	36,3	47,8	65,6*	73,5*	71,0*	74,4*
	Minimum	10,5	16,5	20,8	20,5	25,5	39,0	20,3
	Maximum	100,0	54,8	90,5	99,3	100,0	100,0	93,0
NOVOCART® 3D	N	26	22	25	19	23	11	1
	Mittelwert	41,8	37,5	47,1	63,4	72,6	68,6	59,5
	SD	21,1	13,6	18,7	19,7	23,2	27,3	.
	Median	37,8	35,9	42,3	59,8*	77,0*	63,5*	59,5
	Minimum	8,8	15,5	11,5	24,0	12,5	21,8	59,5
	Maximum	99,0	71,8	89,0	96,8	97,5	97,5	59,5

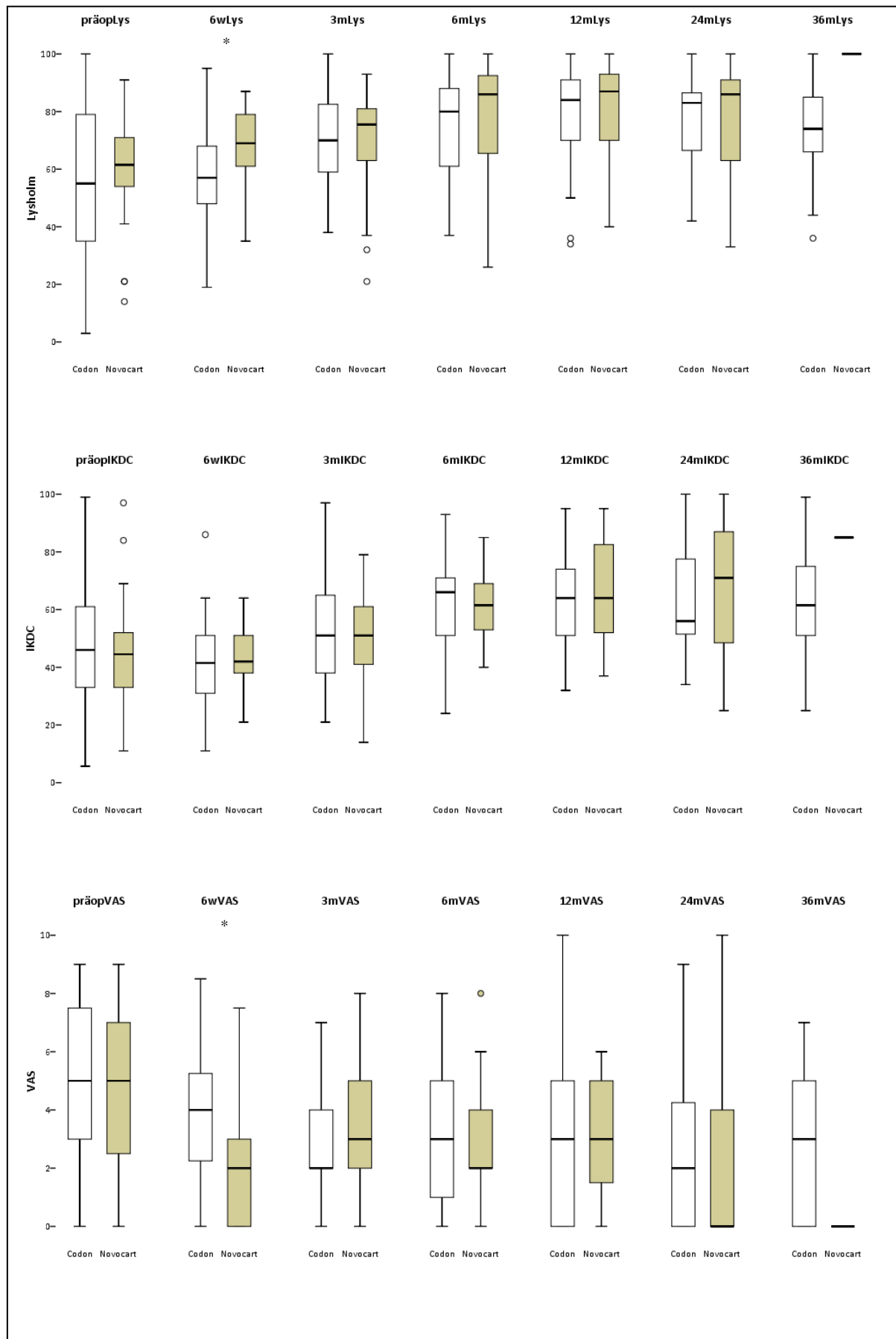
Für den psychischen Subscore des sf-36 wurden folgende Ergebnisse festgehalten (Tabelle 47 und Abbildung 18b).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D konnten nicht nachgewiesen werden.

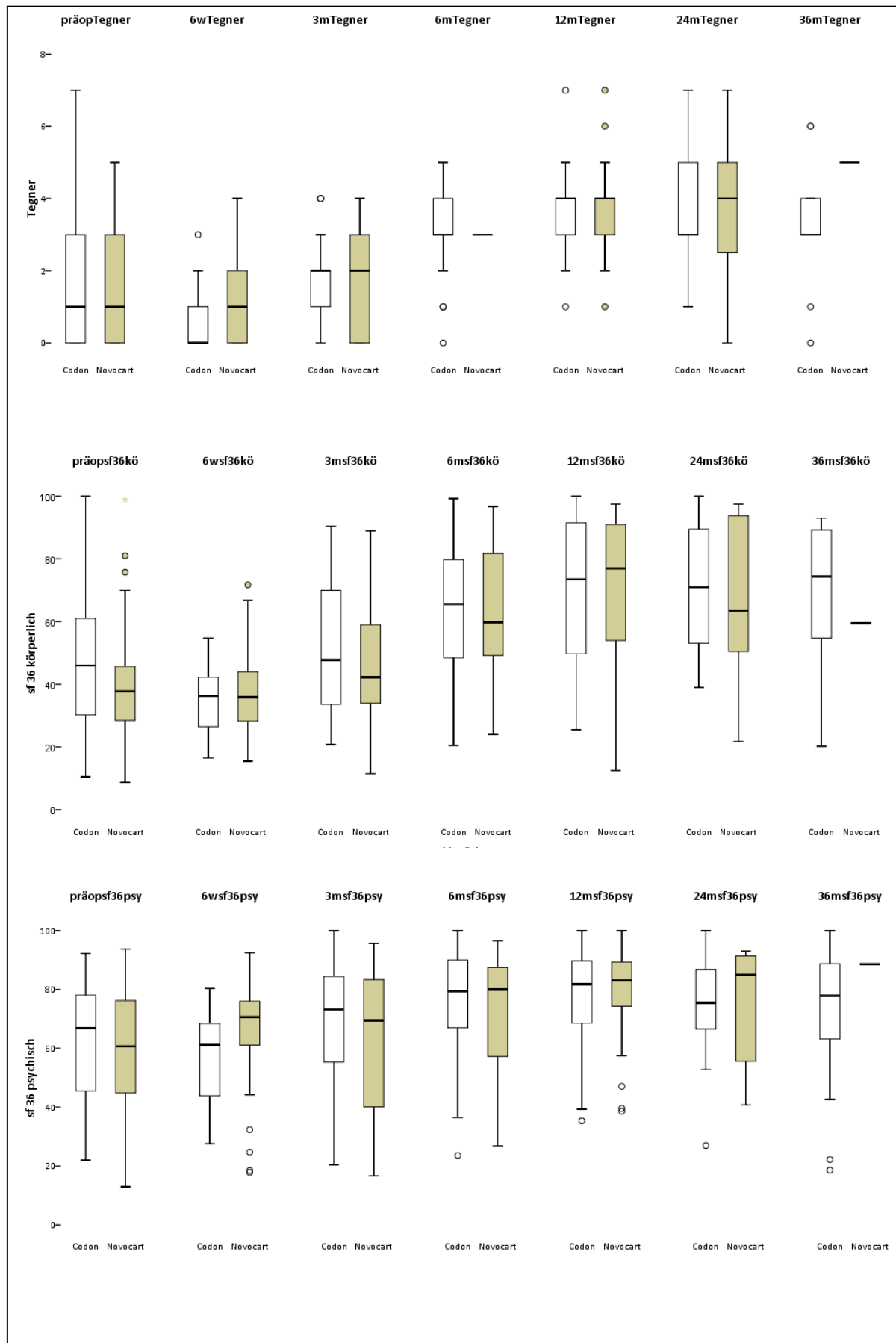
**Tabelle 47:** Statistik der Ergebnisse des sf-36 „psychisch“ hinsichtlich Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. n = Anzahl, SD= Standardabweichung; präop = präoperativ, w = Wochen, m = Monate nach der Transplantation.  
\* = signifikante Steigerung gg. präoperativem Wert (Wilcoxon-Test)

Verfahren		Präop sf36psy	6w sf36psy	3m sf36psy	6m sf36psy	12m sf36psy	24m sf36psy	36m sf36psy
Codon	N	31	38	44	38	34	19	14
	Mittelwert	61,4	56,7	68,8	75,7	78,7	74,8	71,2
	SD	21,1	15,2	19,2	18,8	15,9	17,6	25,8
	Median	66,9	61,1	73,2	79,4*	81,8*	75,5	77,9
	Minimum	22,0	27,6	20,5	23,6	35,4	27,0	18,6
	Maximum	92,3	80,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Novocart	N	26	22	25	20	23	11	1
	Mittelwert	58,5	62,1	65,2	70,8	77,9	74,9	88,6
	SD	21,3	20,9	23,3	22,0	17,1	19,9	.
	Median	60,7	70,6	69,5	80,0*	83,1*	85,0*	88,6
	Minimum	13,0	17,9	16,7	26,9	38,6	40,8	88,6
	Maximum	93,8	92,5	95,6	96,5	100,0	93,0	88,6

**Abb. 18a:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. Lysholm-, IKDC- und VAS-Score. ° = „Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



**Abb. 18b:** Boxplot-Darstellung der Ergebnisse nach Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D. Tegner-, sf-36 „psychisch“ und „körperlich“ Score. ° = Ausreißer“. \* = signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.



## **4 DISKUSSION**

### **4.1 Fragestellung, Patientenkollektiv und Methoden**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mit patientenzentrierten Evaluationsinstrumenten die Ergebnisse der operativen Versorgung von Knorpeldefekten des Kniegelenks zu erfassen und die Ergebnisse hinsichtlich der potentiellen Prädiktoren Alter, Defektgröße, Defektlokalisation, IKDC-Score präoperativ sowie Symptombdauer bis zur OP aufzuarbeiten, sowie die beiden unterschiedlichen angewandten Produkte zu vergleichen.

Dabei sollte zum einen ein ausreichend großes Patientenkollektiv verglichen, zum anderen ein mittelfristiger Untersuchungszeitraum erreicht werden. Die Knorpeltransplantation wurde dabei vom selben Operateur vorgenommen und das perioperative Management wie auch die stationäre Nachbehandlung unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

Mit 82 Patientinnen und Patienten liegt die vorliegende Studie über dem Durchschnitt vergleichbarer Untersuchungen. So reichen die Patientenzahlen anderer Arbeiten von unter 20 (Vijayan, Bartlett et al.; Cherubino, Grassi et al. 2003), bis zu meist etwa um die 40-50 Patienten (Ossendorf, Kaps et al. 2007).

Der Nachuntersuchungszeitraum von 36 Monaten entspricht einem mittelfristigen, inzwischen von einigen Autoren beschriebenen Zeitraum. Die Mehrzahl der vorliegenden Publikationen weisen kurzfristige Ergebnisse von 12 Monaten postoperativ auf. Längerfristige Untersuchungszeiträume von 8 oder 10 Jahren sind selten zu finden und nur für die erste Generation der ACT vorhanden (Bentley, Biant et al. 1994; Vijayan, Bartlett et al. 1994).

International etablierte Fragebögen und Scores zur prä- und postoperativen Bewertung klinischer und funktioneller Ergebnisse am Knie und insbesondere Kniegelenksknorpel wurden verwendet. Etablierte und validierte Scores wie der Lysholm-Score (Lysholm and Gillquist 1982; Tegner and Lysholm 1985), der ICRS-Score des IKDC (International Knee Documentation Committee) (Smith, Taylor et al. 2005; Higgins, Taylor et al. 2007), der Tegner-Aktivitäts-Score (Tegner and Lysholm 1985), der SF 36 Health Survey (Bartlett, Gooding et al. 2005) sowie die VAS-Skala wurden übereinstimmend mit vielen weiteren Publikationen verwendet. Mithilfe dieser Untersuchungsinstrumente wurden zunächst das Gesamtkollektiv an behandelten Patientinnen und Patienten ausgewertet. Anschließend wurde nach den Prädiktoren Alter, Knorpeldefektgröße, Defektlokalisation, präoperativ erzielttem IKDC –Score, sowie der Symptombdauer bis zur Operation analysiert.

Hauptziel der Untersuchung ist die Analyse beider angewandter Methoden der 3. und 4. Generation MACT (NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D). Waren bisher meist



vergleichende Studien zwischen matrixgekoppelter ACT und konventioneller ACT (Bartlett, Skinner et al. 2005), sowie Vergleiche der ACT zur Mikrofrakturierung (Knutsen, Engebretsen et al. 2004) oder zur Mosaikplastik (Horas, Pelinkovic et al. 2003) untersucht worden, ist der hier geführte Vergleich zweier, mit n= 33 (ARTHROcell® 3D von co.don®) und n=49 (NOVOCART® 3D ) unterschiedlicher Verfahren der 3. und 4. Generation MACT in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht untersucht.

Die Zuteilung der Patienten zum jeweiligen Behandlungsverfahren erfolgte mittels Blockrandomisierung mit permutierten Blöcken variabler Länge. So konnte vor allem ein selection bias („Die nächste Behandlungszuteilung kann bestimmt werden und nimmt Einfluss auf den Effekt“) vermieden werden, andererseits konnte dadurch eine Balanciertheit geschaffen und es so ermöglicht werden Zwischenergebnisse mit etwa gleichgroßen Untersuchungsgruppen zu erhalten. Die Randomisierung mittels Ziehen eines mit dem Verfahren und einer Nummer versehenen Schriftstückes aus einem verschlossenen Briefumschlag erfolgte dann unmittelbar nach Aufnahme in die Studie, also im Zusammenhang mit der indikationsstellenden bzw. -bestätigenden Arthroskopie. Kritisch anzumerken ist, dass ein gewisser *information bias* („Die Kenntnis des angewendeten Verfahrens beeinflusst das Ergebnis indirekt, da Beteiligte (Patient, Prüfarzt, Statistiker) durch die Information dazu neigen, die für ihr Empfinden bessere Behandlung zu bevorzugen“) und auch ein *concealment bias* („Die Kenntnis des anzuwendenden Verfahrens vor der Behandlung durch den Prüfarzt kann das Ergebnis der Behandlung selbst beeinflussen“) nicht abzuweisen sind.

Eine Randomisierung ist in vergleichbaren Studien bisher nicht durchgeführt worden, wohl meist ob der im klinischen Alltag erschwerten Umsetzbarkeit. Zur Untersuchung der während des stationären Aufenthalts, sowie im anschließenden Verlauf über 36 Monate aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs) und Komplikationen fand eine Auflistung unter Anwendung der Version 15.0 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, MedDRA) statt.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Gesamtkollektiv**

In allen untersuchten Scores wurde für das Gesamtkollektiv über den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten eine signifikante Steigerung bzw. im Falle des Schmerzscore VAS entsprechend ein signifikanter Rückgang gesehen. Im Lysholm-Score sowie in der VAS-Skala zeigten sich bereits zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt 6 Wochen postoperativ Verbesserungen. Interessant ist dabei die zeitlich rasche Schmerzlinderung, die in

vergleichbaren Studien frühestens nach 6 (Anders, Schaumburger et al. 2008) und 12 Monaten (Bartlett, Skinner et al. 2005) beschrieben wurde. Vermutlich scheint die Genese des Knorpelschadens einen Einfluss auf die Schmerzreduktion zu haben. So konnten Anders et al. aufzeigen, dass Patienten mit degenerativem Knorpelschaden eine stärkere Abnahme des Schmerzes (40%) im Vergleich zu Patienten mit (sub)akuten, traumatischen Schädigungen erreichten (23%) (Anders, Schaumburger et al. 2008). Unter Berücksichtigung aller in den jeweiligen Studien angewandten Scores finden sich in der Literatur jedoch kontroverse Berichte. In einer Studie von Marcacci et al. erzielten Patienten im zweijährigem Follow-up mit chronischen Knorpeldefekten schlechtere Ergebnisse als Patienten mit traumatischen Knorpeldefekten (Marcacci, Kon et al. 2007). Gobbi et al. und Ossendorf et al. sahen hingegen keinen signifikanten Unterschied im klinischen Ergebnis zwischen posttraumatischen und chronischen Knorpeldefekten (Gobbi, Kon et al. 2006; Ossendorf, Kaps et al. 2007).

In den anderen Scores (Tegner, IKDC, sf-36) verschlechterten sich zum 6 Wochen Nachuntersuchungszeitpunkt vermutlich durch die postoperative Nachbehandlungs- und Schonungsphase die Bewertungsinstrumente. Im weiteren Verlauf war in allen Scores dann ein - statistisch signifikanter - Anstieg zu sehen. Lysholm und IKDC und sf-36 zeigten stetige oder zumindest ab 12 Monate postoperativ gegenüber den präoperativen Ausgangswerten gleichbleibend hohe Werte, in der VAS-Skala und im Tegner-Score wurde zum Nachuntersuchungszeitpunkt 36 Monate postoperativ ein leichter und statistisch nicht signifikanter Rückgang gesehen.

Autoren wie Nehrer, Andereya, Ossendorf und Ochs berichten ebenfalls von Steigerungen im IKDC-Score (Andereya, Maus et al. 2006; Nehrer, Domayer et al. 2006; Ochs, Muller-Horvat et al. 2007; Ossendorf, Kaps et al. 2007), wobei in der Arbeitsgruppe um Ochs et al. mit Novocart 3D® eins der beiden Produkte aus der vorliegenden Studie verwendet wurde. Auch die Verbesserungen im Aktivitätsniveau, abgebildet im Tegner-Score, werden von anderen Autoren berichtet (Basad, Ishaque et al.; Cherubino, Grassi et al. 2003; Behrens, Bitter et al. 2006). Der in dieser Studie beobachtete initial postoperative Rückgang entsprechend des Nachbehandlungsplans wurde ebenfalls in anderen Arbeiten beschrieben (Basad, Ishaque et al. 2010).

Bei den unerwünschten Ereignissen (UEs) Schmerzen (n= 9; co.don®=1, Novocart®=8) und Schwellung (n= 7; co.don®=2, Novocart®=5) ist ein Zusammenhang mit dem gewählten Verfahren möglich. So sind in einer zwischenzeitlich veröffentlichten Publikation (Fickert et al., 2012) mit Ergebnissen aus Daten von Patienten der co.don®-Gruppe des Kollektivs lediglich insgesamt 9 UEs beschrieben, jedoch betrug der Nachuntersuchungszeitraum hier

nur 12 Monate. Insgesamt sind die in der vorliegenden Studie erfassten UEs im Vergleich zu anderen Arbeiten hinsichtlich Schwere und Anzahl gleich verteilt (Brittberg 2010).

Im Vergleich zu oben genannten Studien sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als überdurchschnittlich gut einzustufen (Andereya, Maus et al. 2006; Nehrer, Domayer et al. 2006; Ochs, Muller-Horvat et al. 2007; Ossendorf, Kaps et al. 2007). Auffällig scheint eine Stagnation oder gar Verschlechterung der Ergebnisse sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der überwiegenden Anzahl der individuellen Fälle nach 2 beziehungsweise 3 Jahren. 24 beziehungsweise 36 Monate postoperativ leichte abfallende oder stagnierende Werte wurden auch in anderen Arbeiten in diesem Umfang beschrieben und lassen sich vermutlich auf längerfristige Umbauprozesse im Knorpel sowie fortschreitende und (begleitende) zweizeitige Schädigungen zurückführen. Gerade deshalb sind langfristige Nachuntersuchungszeiträume über 10 und mehr Jahre unverzichtbar.

#### **4.2.2 Altersgruppen**

Über den Einfluss des Patientenalters auf das klinische Ergebnis finden sich in den vorliegenden Studien kontroverse Ergebnisse. Während in einigen Arbeiten von besseren Erfolgen bei jüngeren Patienten ( $\leq 40$  Jahre) berichtet wird (Krishnan, Skinner et al. 2006; Micheli, Moseley et al. 2006), wurden in anderen Studien keine Zusammenhänge zwischen Alter und klinischem Ergebnis gesehen (Peterson, Vasiliadis et al. 2010; Bhosale and Richardson 2008). Zusammenfassend scheint ein positiver Einfluss durch das jüngere Alter bei der Knorpeltransplantation im Kniegelenk vorzuliegen. So wurden durch Mc Nickle et al. bereits für die klassische ACT höhere Absolutwerte im Lysholm-Score bei jüngeren Patienten festgestellt (McNickle, L'Heureux et al. 2009). Die Arbeitsgruppe um Knutsen berichtete bessere klinische Ergebnisse bei Patienten unter 30 Jahren (Knutsen, Engebretsen et al. 2004). Bei der MACT publizierte Nehrer et al. für Patienten unter 30 Jahren im Lysholm- und IKDC-Score nach 1, 2 sowie 3 Jahren signifikant bessere Ergebnisse. Bartlett et al. wie auch Ossendorf et al. sahen im höheren Patientenalter einen Risikofaktor für ein schlechteres Ergebnis nach MACT (Bartlett, Skinner et al. 2005; Ossendorf, Kaps et al. 2007).

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten in 3 Altersgruppen ( $\leq 30$ , 31-40 und  $\geq 40$  Jahre) eingeteilt. Der jüngste Patient war zum Transplantationszeitpunkt 15 Jahre, die beiden ältesten 51 und 53. Ersterer wurde unter Berücksichtigung des biologischen Alters (Abschluss Wachstum) in die Studie aufgenommen. Die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) wie auch die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) empfiehlt ein Maximalalter von 50 Jahren für die Durchführung knorpeltransplantierender Verfahren, jedoch scheinen vielmehr das biologische Alter sowie

Kofaktoren wie Fitness und auch Zustand und Qualität der Chondrocyten das Ergebnis zu beeinflussen, so dass wie von anderer Stelle bereits beschrieben (Behrens, Bosch et al. 2004; Vanlauwe, Almqvist et al. 2007) im Einzelfall bei Patienten über 50 Jahren gute Erfolge erzielt werden können, was zur Aufnahme der Patienten mit 51 respektive 53 Jahren in die Studie führte.

In unserer Arbeit konnten wir für alle 3 Altersgruppen gute Ergebnisse in den verschiedenen Scores aufzeigen. Alle Gruppen verbesserten sich im Lysholm-Score präoperativ zu 12, 24 und 36 Monate postoperativ. Die größte absolute Zunahme im Median bestand dabei in der jüngsten Gruppe, ein Unterschied zwischen den Gruppen war im Vergleich der Gruppen  $\leq 30$  und  $\geq 40$  zu den Zeitpunkten 6 Wochen und 3 Monate gesehen worden.

Auch im IKDC-Score zeigte sich eine vergleichbare Entwicklung der 3 Untergruppen mit jeweils verbesserten Werten nach 6, 12 und 24 Monaten sowie einem leichten Rückgang nach 36 Monaten bei tendenziell höheren Werten in der Altersgruppe  $\leq 30$  (höchster präoperativer Wert, signifikante Unterschiede zur Gruppe  $\geq 40$  nach 3 und 12 Monaten).

Die Schmerzreduktion war ebenfalls in allen 3 Gruppen vergleichbar ausgefallen. Hier fiel lediglich eine frühere Verbesserung nach bereits 6 Wochen der Patienten  $\leq 30$  im Vergleich zu den beiden älteren Gruppen auf.

Das Aktivitätsniveau (Tegner-Score) und im sf-36 zeigte sich entsprechend eine parallele Entwicklung der Werte mit Zunahme ab 6 Monate postoperativ.

In der Zusammenschau scheint zwar ein tendenziell positiver Einfluss eines jüngeren Patientenalters zu bestehen, immer jedoch unter Berücksichtigung des biologischen Alter und oben genannter Kofaktoren und somit mit im Einzelfall altersunabhängigen Erfolgen.

#### **4.2.3 Defektgröße**

Auch hinsichtlich des Einflusses der Defektgröße auf die operative Therapie finden sich in der Literatur teilweise widersprüchliche Ergebniss. So konnte gerade für die ersten publizierten Resultate der Pridie-Bohrung und Mikrofrakturierung (Pridie 1959; Steadman, Rodkey et al. 1999) eine negative Abhängigkeit der Defektgröße auf die Langzeitergebnisse gezeigt werden (Anderson and Pagnani 1997; Steadman, Rodkey et al. 1999; Gross 2002).

Allerdings beschrieben weitere Studien zum Teil schnellere Erfolge nach Mikrofrakturierung im Vergleich zu frühen Generationen der ACT bei Defekten über 2 cm<sup>2</sup> im ersten postoperativen Jahr. Im weiteren Verlauf über 2 Jahre verbessern sich die Resultate zugunsten der ACT (Erggelet C 2002). In einer anderen Studie waren gar bessere Ergebnisse nach Mikrofrakturierung auch noch über 2 Jahren hinaus beschrieben (Knutsen, Engebretsen et al. 2004).

Im Vergleich zum Mosaikplastik war bereits von Vorteilen der ACT in Abhängigkeit von der Defektgröße berichtet worden. So beschrieben Bentley et al. signifikant bessere Ergebnisse mit der ACT gegenüber der Mosaikplastik bei Defekten zwischen 4 und 5 cm<sup>2</sup> (Bentley, Biant et al. 2003).

Sichere, reproduzierbare und zufriedenstellende Ergebnisse in der Behandlung von Knorpeldefekten in Bereichen  $\geq 4$  cm<sup>2</sup> mittels klassischer ACT sowie MACT wurden seither in etlichen Studien erfasst (Bedi, Feeley et al.; Melero-Martin JM 2007). In der Zwischenzeit werden immer größere Defekte mit der MACT erfolgreich behandelt. Auffällig scheint dabei, dass die Behandlung großer Defekte, welche häufig Folge eines traumatischen oder (sub)akuten Geschehens sind, gute Ergebnisse zeigen. So konnten Maus et al. in ihrer Studie bei Patienten mit durchschnittlich 8 cm<sup>2</sup> Knorpeldefektgröße, allerdings auf dem Boden einer Osteochondrosis dissecans, gute klinische Ergebnisse erzielen (Maus, Schneider et al. 2008).

In der vorliegenden Studienpopulation fanden sich Defekte von 1 bis zu 12 cm<sup>2</sup> mit einer Fläche von 4,36 cm<sup>2</sup> im Mittel. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse konnte keine eindeutige Aussage hinsichtlich eines positiven oder negativen Einflusses durch die Defektgröße getroffen werden. Die tendenziell besseren Ergebnisse fanden sich in den beiden Gruppen mit 4-5 cm<sup>2</sup> sowie  $\geq 6$  cm<sup>2</sup>. Die Gruppe  $\geq 6$  cm<sup>2</sup> zeigt im Lysholm-Score die größten absoluten Zunahmen nach 6 und 12 Monaten. In dieser Gruppe konnten durchweg höhere Werte im psychischen Subscore des sf-36 beobachtet wie auch die stärkste Abnahme im Schmerz dokumentiert werden.

Insgesamt zeigten sich jedoch in allen Scores ab dem 6. postoperativen Monat gruppenunspezifische Verbesserungen der Werte beziehungsweise eine Schmerzreduktion gegenüber dem präoperativen Ausgangswert, in der Folge zeigen sich ab den Nachuntersuchungszeitpunkten über 12 Monate meist anhaltende oder allenfalls tendenziell gering schlechtere Werte.

In der aktuellen Literatur scheint neben der Defektgröße auch die Ursache eines Knorpelschadens entscheidenden Einfluss auf das Behandlungsergebnis zu nehmen, da häufig größere Defekte im Rahmen (sub)akuter oder traumatischer Geschehen entstehen. Das noch intakte oder unter Umständen eben bereits mitgeschädigte umgebende Gewebe sowie der Gesamtzustand des Kniegelenks beeinflussen die Behandlung. Die Studienlage zu diesem Themenkomplex ist aber noch gering.

So wäre etwa die Untersuchung von Ergebnissen nach Transplantation bei identischen Defektgrößen und vergleichbar gesundem Gelenkstatus ohne Zusatzverletzungen oder –schädigungen auf dem Boden einer Osteochondrosis dissecans mit einem chronischen Schaden im Sinne einer „early osteoarthritis“ zu vergleichen. Die dezidierte Genese der

Pathologie war in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht möglich oder die Erhebung der Daten war in dieser Hinsicht unvollständig.

#### **4.2.4 Defektlokalisation**

Die Defektlokalisation als Kriterium für klinisch gute Ergebnisse nach einer ACT war bereits in früheren Arbeiten in den Fokus gerückt. So berichten mehrere Autoren von schlechteren Resultaten bei Knorpeldefekten im Bereich der Patellarrückfläche sowie des femoropatellaren Gleitlagers im Vergleich zu Defekten an den Femurkondylen. 2000 beschrieben Peterson et al. gute bis exzellente Ergebnisse in 92% der Fälle bei isolierten Defekten der Femurkondylen, bei lediglich 65% vergleichbar guten Resultaten bei Patelladefekten (Peterson, Minas et al. 2000). Arbeitsgruppen um Brittberg et al. kamen in weiteren Studien zu ähnlichen Erkenntnissen (Brittberg, Lindahl et al. 1994; Brittberg, Peterson et al. 2003). Zu anderen Ergebnissen kamen Minas et al. in einer Arbeit von 2005, in der bei 45 Patienten mit femoropatellaren Knorpelschäden gute Erfolge erzielt werden konnten bei zeitgleich 18% Transplantatversagen bei Patienten mit retropatellaren Defekten (Minas and Bryant 2005).

Die neueren Generationen der ACT scheinen jedoch gerade bei der Behandlung dieser kritischen Lokalisationen von Knorpeldefekten im Kniegelenk bessere Ergebnisse hervorbringen zu können. Welche Faktoren der MACT für die besseren Ergebnisse verantwortlich sind letztlich unklar, wahrscheinlich scheint aber die höhere Differenzierung der Chondrozyten eine Rolle zu spielen (Rössing 2007).

In der vorliegenden Arbeit konnte keine direkte Abhängigkeit des klinischen Erfolges von der Lokalisation des Defektes nachgewiesen werden. Alle 3 Gruppen „Femurkondyle“, „femoropatellar“ und „multipel“ zeigten Verbesserungen in der Gesamtheit der Scores. Im Lysholm-Score zeigten sich ab 6 Monate postoperativ verbesserte Werte gegenüber präoperativ, nach 24 und 36 Monaten waren allenfalls leichte Rückgänge auffällig. Die größten absoluten Zugewinne konnten, ausgehend von den niedrigsten Ausgangswerten, in der Gruppe der Patienten mit multiplen Defekten beobachtet werden. Im IKDC-Score sowie VAS waren ebenfalls gruppenübergreifend ab 6 Monate postoperativ signifikante Verbesserungen zu vermerken. Die stärkste Schmerzreduktion in absoluten Zahlen war überraschenderweise ebenfalls in der Gruppe mit multiplen Knorpeldefekten zu analysieren. Die Aussagekräftigkeit dieser etwas überraschenden Ergebnisse der Gruppe mit mehreren Defekten sollte aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe jedoch kritisch bewertet werden. Im Aktivitätsscore Tegner sowie dem sf-36 waren die gruppenunabhängigen Steigerungen bereits nach 3 Monaten also im Anschluss an den bereits mehrfach erwähnten Rückgang der unmittelbaren postoperativen Rehabilitationsphase

aufgetreten. Unterschiede zwischen den Gruppen zu den unterschiedlichen Nachuntersuchungszeitpunkten konnten keine nachgewiesen werden.

Hier wären weitere gezielte Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv etwa in matched-pair Analyse sicherlich weiterführend. Aufgrund der oben erwähnten Weiterentwicklung verschiedener Knorpelersatzprodukte und Trägermaterialien sind außerdem weitere Studien zur differenzierten Untersuchung der Vor- und Nachteile unterschiedlicher Methoden an bestimmten Lokalisationen wie etwa Chondrosphären bei retropatellaren Defekten für die Zukunft wünschenswert. Auch werden in Anbetracht der Weiterentwicklung der Applikationsweise und der damit verbundenen Erreichbarkeit bestimmter Bereiche im Kniegelenk unter dem Stichwort arthroskopische Vorgehensweise weitere Studien notwendig machen.

#### **4.2.5 Gruppierung in präoperativ erzielttem IKDC -Score**

Zur Untersuchung des präoperativen Funktionszustandes anhand des ermittelten IKDC-Score (Aktivität, Funktionszustand des Knies und subjektive Symptomatik) in Bezug zu dem klinischen Ergebnis wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Als Schwellenwert wurde nach der aktuellen Literatur dabei ein IKDC-Wert von 30 gewählt.

Die Ergebnisse lassen in der Zusammenschau keinen Einfluss des präoperativen IKDC-Werts als Prädiktor zum klinischen Ergebnis erkennen. Beim Kriterium Schmerz zeigte sich in beiden Untergruppen eine Reduktion zu allen Zeitpunkten der Nachuntersuchung gegenüber dem präoperativ ermittelten Wert, so dass keine Korrelation bestand. Auch bei der Untersuchung des sf-36 sahen wir in beiden Gruppen eine einheitliche Entwicklung mit postoperativ leichtem Rückgang und dann stetig zunehmenden Werten.

Als methodische Kritik bleibt zu erwähnen, dass in über einem Viertel der Fälle eine Dokumentation des präoperativen IKDC-Wert nicht erfolgt war, so dass die Aussagekräftigkeit dieser Analysen limitiert ist. Inwiefern sich der präoperativ erzielte IKDC-Score oder auch ein anderer gängiger Score zur Einschätzung von Funktionalität und klinischem Zustand in Zukunft als Prädiktoren für Erfolgsaussichten einer Knorpeltransplantation nutzen lassen könnten, müssen weitere Studien zeigen.

#### **4.2.6 Symptombdauer bis zur Operation**

In der Literatur finden sich Hinweise auf einen Einfluss der Zeitspanne vom Auftreten der Knorpelschädigung respektive der daraus resultierenden Symptome bis zur operativen Behandlung.

So berichten Saris et al. in einer Studie von 2009, dass Patienten, welche in der Studie mit einer Chondrocytensuspension behandelt wurden, zu 71% bessere klinische Ergebnisse im KOOS (Knee injury and osteoarthritis outcome score) zeigten, wenn die Behandlung innerhalb von  $\leq 2$  beziehungsweise  $\leq 3$  Jahren nach Auftreten der Symptome erfolgte, im Vergleich zu Patienten deren Symptome bereits  $\geq 2$  respektive  $\geq 3$  Jahren bestanden (Saris, Vanlauwe et al. 2009). Weitere Ergebnisse von 2010 durch die Arbeitsgruppe um Vanlauwe und Saris zeigten einen Einfluss einer frühen Behandlung auf das klinische Ergebnis nach 5 Jahren (Vanlauwe J. 2010).

Die vorliegende Arbeit konnte keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit einer Symptombdauer kleiner als 12 im Vergleich zu größer als 12 Monate herausarbeiten. Vereinzelt zeigten sich Unterschiede, welche bis auf einen statistisch signifikanten Unterschied in der Schmerzskala VAS nach 24 Monaten ( $\leq 12$  Monate 0,  $> 12$  Monate 2,0) als zufällig zu bewerten sind. So waren im Lysholm und IKDC-Score gruppenunabhängig zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten jeweils im Vergleich zu präoperativ stets höhere Werte. Auch die VAS-Auswertung erbrachte bereits 6 Wochen postoperativ und dann zu allen Zeitpunkten eine Schmerzreduktion in beiden Gruppen. In der Gruppe  $> 12$  Monate zeigte der Tegner-Aktivitätsscore zur ersten Nachuntersuchung nach 6 Wochen eine geringe Abnahme um 0,5 Punkte im Median, sonst war auch bei diesem Score allzeit eine Verbesserung gruppenübergreifend festzuhalten.

Im sf-36 sahen wir im körperlichen Subscore zunächst zum Zeitpunkt 6 Wochen postoperativ in beiden und nach 3 Monaten in der Gruppe  $> 12$  Monate ebenfalls einen, statistisch nicht signifikanten, Rückgang. Anschließend verbesserten sich die Werte in beiden Untergruppen zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten gegenüber präoperativ. Der psychische Subscore waren von Beginn an gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Auffällig war dabei in der Gruppe  $\leq 12$  Monate eine Verschlechterung der absoluten Werte vom Zeitpunkt 24 zu 36 Monate nach Transplantation. Die geringe Anzahl von lediglich 4 Patienten nach 36 Monaten schränkt diese Ergebnisse jedoch erheblich ein. Kritisch muss die lückenhafte Erhebung zur Dauer der Symptomatik erwähnt werden, da diese lediglich bei 40 der 82 Patienten vorlag. Auch lagen keine Informationen vor, ob ein Patient sich zwischenzeitlich aufgrund seines Knorpelschadens oder Knieschmerzen in anderer Behandlung befand. Hier wäre eine Differenzierung zwischen Patienten einer first-line- gegenüber second-line-Therapie notwendig, was aber anhand des vorliegenden Datenmaterials nicht möglich war. Des Weiteren lassen die Ergebnisse keine Aussage darüber zu, ob im individuellen Fall ein Patient die zum damaligen Zeitpunkt aufgetretene Symptomatik lange Zeit „aushielt“ oder sich ein chronischer Prozess mit Zunahme der Beschwerden im Verlauf einstellte.



#### **4.2.7 Verfahren – NOVOCART® 3D vs. ARTHROcell® 3D**

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals anhand international etablierter Bewertungssysteme das klinische Ergebnis nach Anwendung zweier unterschiedlicher Verfahren der MACT der neuesten Generationen zur Behandlung von Knorpeldefekten im Kniegelenk. Hierzu wurden 82 Patienten in vergleichbarer Gruppengröße ( n= 33 ( 40,2%) NOVOCART® 3D und n= 49 (59,8%) ARTHROcell® 3D ) behandelt.

In der Literatur finden sich bisher meist nur vergleichende Studien zwischen matrixgekoppelter ACT und konventioneller ACT (Bartlett, Skinner et al. 2005; Manfredini, Zerbinati et al. 2007; Erggelet, Kreuz et al. 2010; Macmull, Jaiswal et al. 2012), sowie Vergleiche der ACT zur Mikrofrakturierung (Knutsen, Engebretsen et al. 2004; Knutsen, Drogset et al. 2007; Kon, Gobbi et al. 2009; Basad, Ishaque et al. 2010) oder zur Mosaikplastik/OATS (Horas, Pelinkovic et al. 2003; Salzmann, Paul et al. 2009).

Eine vergleichende Untersuchung zweier MACT-Produkte war durch die Arbeitsgruppe um Welsch et al. im Jahre 2010 erfolgt. Welsch verglich über einen Nachuntersuchungszeitraum von 2 Jahren zwei hinsichtlich Alter, Defektgröße und –lokalisierung gematchte Patientengruppen zu je 10 Personen. Die eine Gruppe wurde mit Hyalograft C, die zweite mit CaRes behandelt. Lediglich in MRT-Untersuchungen konnten Unterschiede hinsichtlich einer besseren Oberflächenbeschaffenheit in der CaRes-Gruppe erhoben werden. Im klinisch-funktionellen Ergebnis fanden sich keine Unterschiede (Welsch, Mamisch et al. 2010).

Eine neuere Studie von 2012 durch Panagopoulos et al. verglich die Ergebnisse nach klassischer ACT mit Periostlappen (n= 11) mit dem auch in unserer Studie angewandten MACT-Produkt NOVOCART® 3D (n= 8). Hierbei wurden jedoch gut trainierte Soldaten und professionelle Sportler behandelt und die Resultate nach einem Nachuntersuchungszeitraum von 2 Jahren waren für diese, was die Belastbarkeit und das Aktivitätslevel angehende, anspruchsvolle Patientengruppe ernüchternd. So konnten lediglich 32% (n=6) wieder ihr gewohntes Aktivitäts- und Leistungsniveau erreichen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden bei tendenziell besseren Ergebnissen in der NOVOCART® 3D-Gruppe nicht berechnet (Panagopoulos, van Niekerk et al. 2012).

Ein Vergleich zwischen NOVOCART® 3D und ARTHROcell® 3D ist bisher nicht publiziert. Bei der Analyse sahen wir in beiden Gruppen Verbesserungen mit den bereits auch in den anderen Kriterien beschriebenen punktuellen Unterschieden beispielsweise zum Nachuntersuchungszeitpunkt 6 Wochen postoperativ. Während im Lysholm-Score die NOVOCART® 3D-Gruppe zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zur ARTHROcell® 3D-Gruppe auch statistisch signifikant bessere Ergebnisse zeigte, war im IKDC-Score in beiden Gruppen 6 Wochen postoperativ zunächst ein Rückgang zu sehen. Im weiteren Verlauf

beobachteten wir gruppenunabhängig in beiden Scores verbesserte Werte gegenüber den präoperativ erfassten Werten.

Für die Schmerzskala VAS wurden ebenfalls gruppen- und zeitpunktunabhängig Verbesserungen verzeichnet. Signifikant war dabei der Unterschied von -3 Punkten in der Gruppe NOVOCART® 3D gegenüber lediglich -1 in der Patientengruppe ARTHROcell® 3D 6 Wochen postoperativ. Dies könnte ein Hinweis auf einen Vorteil durch die direkte Deckung im Falle des Produkts NOVOCART® 3D sein.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten im Lysholm, Tegner und VAS wie auch in den übrigen Bewertungssystemen zu keinem Nachuntersuchungszeitpunkt erhoben werden. Die Verschlechterung 6 Wochen nach Transplantation zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt schlug sich auch im sf-36 nieder. Im körperlichen Subscore kam es in beiden Gruppen zunächst zu einem leichten Rückgang. Im Anschluss beobachteten wir im Vergleich zu den präoperativen Werten eine Verbesserung der Resultate mit einem leichten, nicht signifikanten, Rückgang in der Gruppe NOVOCART® 3D nach 24 und 36 Monaten. Im psychischen Subscore war in der ARTHROcell® 3D-Gruppe ein Rückgang ohne statistische Signifikanz im Vergleich präoperativ zu 6 Wochen und ausgehend vom höchsten Wert nach 12 Monaten nach 24 und 36 Monaten gesehen worden. Die mit NOVOCART® 3D behandelten Patienten zeigten stetig bessere Werte gegenüber der Erhebung präoperativ.

Zusammenfassend lässt sich anhand unserer Auswertungen statistisch keine Überlegenheit eines der beiden verwendeten Produkte ausmachen. Allerdings wurden die jeweils höchsten absoluten beziehungsweise im Falle der Schmerzskala VAS niedrigsten Werte durchgehend in der Gruppe NOVOCART® 3D beobachtet. Des Weiteren waren die beschriebenen Unterschiede in der frühzeitigeren Schmerzreduktion und des Aktivitätsniveaus auffällig.

Zur genaueren Untersuchung etwaiger Unterschiede zwischen dem klinischen Ergebnis beider Verfahren wären weitere Analysen mit Unterteilung der beiden Gruppen hinsichtlich der Faktoren Alter, Größe des Defekts, Lokalisation oder auch Geschlecht, BMI und weiterer Kofaktoren, wie für die Gesamtheit des Patientenkollektivs geschehen, sicherlich wünschenswert. Eine genauere Aufarbeitung könnte Ziel weiterer Arbeiten sein

#### **4.2.8 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Studie konnten für die Gesamtheit der involvierten Patienten gute Ergebnisse erzielt werden. Über alle Bewertungssysteme verbesserten sich die Patienten gegenüber dem präoperativen Status.

Auffällig war dabei die meist erst nach 6 Monate postoperativ eintretende Verbesserung nach einer postoperativ zunächst subjektiven wie klinischen und an den Scores objektivierbaren Verschlechterung erklärbar durch die postoperative Heilungs-, Schon- und Rehabilitationsphase.

Unabhängig von untersuchtem Score oder Patientengruppe zeigte sich im mittelfristigen Verlauf nach 24 und 36 Monaten eine nur tendenzielle, jedoch statistisch nicht signifikante Verschlechterung. Diese Verschlechterung war nicht gegenüber den Ausgangswerten vor der Operation, wohl aber im Vergleich mit den höchsten, zumeist um 12 Monate postoperativ erreichten, Werten auffällig. Letzteres war bereits durch andere Arbeitsgruppen ähnlich beschrieben worden, was die Notwendigkeit von längerfristigen Studien auch über 24 oder 36 Monate hinaus unterstreicht.

In diesem Zusammenhang kritisch anzumerken bleibt die gegen Ende der Nachuntersuchungen vor allem nach 36 Monaten teilweise lückenhafte Datenerhebung. Unserer Erfahrung nach lässt sich die Verschlechterung der Patientencompliance zu diesem Zeitpunkt nur schwer beeinflussen. Engmaschigere Nachuntersuchungsintervalle könnten eine Hilfe bei der Anbindung und Erreichbarkeit der Patienten darstellen, scheinen aus klinischer Sicht ab diesem Zeitpunkt jedoch wenig sinnvoll und auch logistisch kaum umsetzbar.

Bei der Betrachtung der durch uns untersuchten Untergruppen des Patientenkollektivs wurden vergleichbare Beobachtungen wie für das Gesamtkollektiv gemacht. In den Auswertungen nach Altersgruppen, Defektgröße, Lokalisation, präoperativ erzielttem IKDC-Score und letztlich den beiden Verfahren verbesserten sich alle Gruppen gegenüber präoperativ. Allenfalls punktuell wurden interessante, in den wenigsten Fällen jedoch statistisch signifikante Unterschiede herausgearbeitet. So konnten bei der Analyse der Altersgruppen tendenziell bessere Ergebnisse bei jüngeren Patienten durch etwa schnellere Schmerzreduktion und Wiederaufnahme der Aktivität beobachtet werden. Ob diese Beobachtungen über eine generell höheres Aktivitätsniveau, etwaige Zusatzverletzungen oder die Genese des Knorpelschadens beeinflusst werden, muss in dieser Studie unbeantwortet bleiben und muss zahlenmäßig größeren oder gezielter designten Studien mit längerfristigen Nachuntersuchungsintervallen standhalten.

Bei der Frage nach einem Einfluss der Defektgröße hatte diese Arbeit zu den einzelnen Zeitpunkten und Scores tendenziell bessere Ergebnisse in den Gruppen mit größeren Defekten

gezeigt. Allerdings ist hier kritisch die Anzahl der Patienten der Untergruppen sowie die Nicht-Berücksichtigung der Genese des Knorpeldefekts zu bemerken.

Interessant scheinen die Ergebnisse beim Vergleich der beiden Verfahren. Über alle Nachuntersuchungen und Scores waren die jeweils höchsten absoluten Zahlen in der Patientengruppe, welche mit NOVOCART® 3D behandelt wurde. Des Weiteren scheint bei den mit NOVOCART® 3D versorgten Patienten die Schmerzreduktion schneller und die Aktivitätsaufnahme früher zu sein, wenn auch dies nicht statistisch signifikant ist. Dennoch scheinen ohne weitere dezidierte Analysen mit Vergleich der beiden Verfahren in Bezug auf die Faktoren Alter, Defektgröße, Lokalisation und Symptombdauer bis zur Operation aber auch Zusatzverletzungen und weiterer Größen wie BMI, Zusatzeingriffen oder der MACT als first vs. second-line-Therapie, die Indikationsstellung beeinflussende Aussagen nicht ableitbar.

Beide Produkte haben in der Anwendung gewisse Unterschiede, die bei der Wahl des Verfahrens berücksichtigt werden sollten. Hinsichtlich der Applikation, des damit verbundenen perioperativen Managements und der postoperativen Rehabilitationsphase könnte sich bei arthroskopischer Vorgehensweise die Anwendung von ARTHROcell® 3D als vorteilhaft erweisen. Auch die Zusammensetzung von ARTHROcell® 3D als im engen Sinne rein autologes Produkt und der damit verbundenen niedrigeren potenziellen immunologischen oder toxischen Risiken ist nicht von der Hand zu weisen.

Eine weitere Herausforderung für zukünftige Studien auf diesem Themengebiet stellt die Randomisation dar. Wünschenswert wäre eine Doppel-Verblindung, jedoch ist aufgrund der Operationsart, der unterschiedlichen Kultivierungszeiträume sowie der nach wie vor oft in kleinen Fallzahlen und unter strengen, produktspezifischen Auflagen designten Studien dies auch weiterhin nur schwer umsetzbar, weshalb darin eine große Herausforderung für weitere Arbeiten besteht.

In Anbetracht der steigenden Zahl an Publikationen und wie in dieser Studie dokumentierten Behandlungserfolgen kann in der Behandlung von vollschichtigen Knorpelschäden im Kniegelenk durch die MACT eine vielversprechende Entwicklung erwartet werden.

## 5 Zusammenfassung

Die MACT stellt eine in der Zwischenzeit in zahlreichen Studien belegte, etablierte Methode zur Behandlung von vollschichtigen Knorpeldefekten im Kniegelenk dar.

In der hier vorliegenden prospektiven, randomisierten Monozentrischen-Studie wurden mit patientenzentrierten Evaluationsinstrumenten die Ergebnisse der operativen Versorgung bei Knorpeldefekten des Kniegelenks erfasst und potentielle Prädiktoren Alter, Defektgröße, Defektlokalisation, IKDC-Score präoperativ sowie Symptombdauer bis zur OP analysiert. Und die beiden unterschiedlichen angewandten Produkte verglichen.

82 Patientinnen und Patienten wurden am OUZ Mannheim mittels MACT behandelt und in die Studie aufgenommen, 23 weibliche und 59 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 33,5 Jahren. 49 Patienten wurden mittels ARTHROcell® 3D, 33 mit NOVOCART® 3D behandelt.

Hauptzielkriterien waren die Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung der Evaluationsinstrumente IKDC-, Lysholm-, Tegner-Aktivitäts-Score sowie dem sf-36 und der visuellen Analogskala zur Schmerzeinstufung präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 6 Wochen, 3, 12, 24 und 36 Monate. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel für Microsoft® und dem Statistikprogramm PASW Statistics Version 18.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Ehningen, Deutschland). Das Signifikanzniveau wurde jeweils mit  $p < 0.05$  angegeben. Gleichzeitig wurden soziographische Daten erfasst und zu den Nachuntersuchungsterminen klinische Verlaufskontrollen durchgeführt. 3 und 6 Monate postoperativ war eine kernspintomographische Untersuchung erfolgt, die Ergebnisse wurden zwischenzeitlich in einer anderen Arbeit der Studiengruppe veröffentlicht.

Unerwünschte Ereignisse waren unter Anwendung der Version 15.0 des Medical Dictionary for Regulatory Activities (deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, MedDRA) protokolliert und waren vergleichbar mit anderen Studien ausgefallen. Bei den unerwünschten Ereignissen (UEs) geringer Schwere (Schmerzen und Schwellung) ist ein Zusammenhang zum gewählten Verfahren möglich. Insgesamt sind die in der vorliegenden Studie erfassten UEs im Vergleich zu anderen Arbeiten hinsichtlich Schwere und Anzahl gleich verteilt.

Unabhängig von der angewandten Methode konnten für das Gesamtkollektiv an Patienten über den Nachuntersuchungszeitraum signifikante ( $p < 0.05$ ), zum Teil hochsignifikante ( $p < 0.001$  bzw.  $p < 0.0001$ ), Verbesserungen gegenüber den präoperativ erfassten Werten erhoben werden. Im unmittelbaren postoperativen Verlauf bis 6 Wochen postoperativ kam es zu einer Verschlechterung in den Beurteilungsinstrumenten. Zu den Nachuntersuchungszeitpunkten 24

und 36 Monate zeigten sich in einigen Bewertungssystemen, statistisch nicht signifikante, Rückgänge gegenüber den Werten nach 12 Monaten.

Bei den Auswertungen der Prädiktoren konnten wir keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen herausarbeiten. Beide Verfahren führen nach unseren Ergebnissen zu einer frühen und signifikanten und relevanten Schmerzlinderung sowie Funktionsverbesserung unabhängig von den Prädiktoren und dem (randomisiert gewählten) Verfahren. Inwiefern diese Verbesserungen über den hier abgebildeten Nachuntersuchungszeitraum von 36 Monaten anhält ist fraglich und kann nur durch Studien über längere Nachuntersuchungszeiträume beantwortet werden.

Zusammenfassend unterstützen die Studienergebnisse die MACT als sichere und erfolgreiche Methode zur Behandlung von vollschichtigen Knorpelschäden im Kniegelenk unter Berücksichtigung der bereits veröffentlichten Kriterien. Die Behandlungsoptionen und Wahl der MACT-Methode ist auch weiterhin eng an den individuellen Fall gebunden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Alford, J. W. and B. J. Cole (2005). "Cartilage restoration, part 2: techniques, outcomes, and future directions." Am J Sports Med **33**(3): 443-60.
- Andereya, S., U. Maus, et al. (2006). "[First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for the treatment of focal cartilage defects in the knee]." Z Orthop Ihre Grenzgeb **144**(3): 272-80.
- Anders, S., J. Schaumburger, et al. (2008). "[Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT). Minimally invasive technique in the knee]." Oper Orthop Traumatol **20**(3): 208-19.
- Anderson, A. F. and M. J. Pagnani (1997). "Osteochondritis dissecans of the femoral condyles. Long-term results of excision of the fragment." Am J Sports Med **25**(6): 830-4.
- Bab, I., J. Sela, et al. (1982). "Transplantation of free perichondrial grafts into rabbit articular cartilage is associated with matrix vesicle calcification." Acta Anat (Basel) **113**(1): 53-60.
- Bartlett, W., C. R. Gooding, et al. (2005). "The role of the Short Form 36 Health Survey in autologous chondrocyte implantation." Knee **12**(4): 281-5.
- Bartlett, W., J. A. Skinner, et al. (2005). "Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study." J Bone Joint Surg Br **87**(5): 640-5.
- Basad, E., B. Ishaque, et al. (2010) "Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc **18**(4): 519-27.
- Basad, E., B. Ishaque, et al. (2010). "Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.
- Baumgaertner, M. R., W. D. Cannon, Jr., et al. (1990). "Arthroscopic debridement of the arthritic knee." Clin Orthop Relat Res(253): 197-202.
- Beaver, R. J., M. Mahomed, et al. (1992). "Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. A survivorship analysis." J Bone Joint Surg Br **74**(1): 105-10.
- Bedi, A., B. T. Feeley, et al. (2010) "Management of articular cartilage defects of the knee." J Bone Joint Surg Am **92**(4): 994-1009.
- Behrens, P., T. Bitter, et al. (2006). "Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)-5-year follow-up." Knee **13**(3): 194-202.
- Behrens, P., U. Bosch, et al. (2004). "[Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT)]." Z Orthop Ihre Grenzgeb **142**(5): 529-39.

- Behrens, P., E. M. Ehlers, et al. (1999). "[New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation]." MMW Fortschr Med **141**(45): 49-51.
- Bentley, G., L. C. Biant, et al. (2003). "A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee." J Bone Joint Surg Br **85**(2): 223-30.
- Bentley, G., L. C. Biant, et al. (2012) "Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee." J Bone Joint Surg Br **94**(4): 504-9.
- Benya, P. D. and J. D. Shaffer (1982). "Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels." Cell **30**(1): 215-24.
- Bert, J. M. and K. Maschka (1989). "The arthroscopic treatment of unicompartmental gonarthrosis: a five-year follow-up study of abrasion arthroplasty plus arthroscopic debridement and arthroscopic debridement alone." Arthroscopy **5**(1): 25-32.
- Bhosale, A. M. and J. B. Richardson (2008). "Articular cartilage: structure, injuries and review of management." Br Med Bull **87**: 77-95.
- Blevins, F. T., J. R. Steadman, et al. (1998). "Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance." Orthopedics **21**(7): 761-7; discussion 767-8.
- Bobic, V. (1996). "Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc **3**(4): 262-4.
- Bobic, V. (1999). "[Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions]." Orthopade **28**(1): 19-25.
- Briggs, K. K., J. R. Steadman, et al. (2009). "Lysholm score and Tegner activity level in individuals with normal knees." Am J Sports Med **37**(5): 898-901.
- Brittberg, M. (2010). "Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure." Am J Sports Med **38**(6): 1259-71.
- Brittberg, M., A. Lindahl, et al. (1994). "Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation." N Engl J Med **331**(14): 889-95.
- Brittberg, M., L. Peterson, et al. (2003). "Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments." J Bone Joint Surg Am **85-A Suppl 3**: 109-15.
- Brucker, P., J. D. Agneskirchner, et al. (2002). "[Mega-OATS. Technique and outcome]." Unfallchirurg **105**(5): 443-9.
- Bruns, J., P. Behrens, et al. (1997). "[The principle of autogeneic rib perichondrial transplantation in the treatment of deep articular cartilage defects]." Z Orthop Ihre Grenzgeb **135**(2): 138-44.
- Buckwalter, J. A. (1983). "Articular cartilage." Instr Course Lect **32**: 349-70.



- Buckwalter, J. A., K. E. Kuettner, et al. (1985). "Age-related changes in articular cartilage proteoglycans: electron microscopic studies." J Orthop Res **3**(3): 251-7.
- Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998). "Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation." Instr Course Lect **47**: 487-504.
- Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998). "Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions." Instr Course Lect **47**: 477-86.
- Buckwalter JA, R. L., Hunziker EB (1990). "Articular cartilage: composition, structure, response to injury and methods of facilitation repair." Raven Press: 19-56.
- Burkart, A. and A. B. Imhoff (2001). "[Therapy of cartilage damage--more current than ever]." Unfallchirurg **104**(9): 797.
- Butnariu-Ephrat, M., D. Robinson, et al. (1996). "Resurfacing of goat articular cartilage by chondrocytes derived from bone marrow." Clin Orthop Relat Res(330): 234-43.
- Campanacci, M., C. Cervellati, et al. (1985). "Autogenous patella as replacement for a resected femoral or tibial condyle. A report on 19 cases." J Bone Joint Surg Br **67**(4): 557-63.
- Cherubino, P., F. A. Grassi, et al. (2003). "Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report." J Orthop Surg (Hong Kong) **11**(1): 10-5.
- Cohen, N. P., R. J. Foster, et al. (1998). "Composition and dynamics of articular cartilage: structure, function, and maintaining healthy state." J Orthop Sports Phys Ther **28**(4): 203-15.
- Colwell, C. W., Jr., D. D. D'Lima, et al. (2001). "In vivo changes after mechanical injury." Clin Orthop Relat Res(391 Suppl): S116-23.
- Destatis, S. B. D. (2010). "Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen der vollstationär behandelten Patienten 2009."
- Ehlers, E. M., M. Fuss, et al. (1999). "Development of a biocomposite to fill out articular cartilage lesions. Light, scanning and transmission electron microscopy of sheep chondrocytes cultured on a collagen I/III sponge." Ann Anat **181**(6): 513-8.
- Erggelet C, A. A., Arciero R (2002). "Marrow stimulation techniques versus autologous chondrocyte implantation for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: comparison of patient outcomes at 3–5 years." Transactions of the 4th ICRS symposium 2002.
- Erggelet, C., P. C. Kreuz, et al. (2010). "Autologous chondrocyte implantation versus ACI using 3D-bioresorbable graft for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee." Arch Orthop Trauma Surg **130**(8): 957-64.
- Erggelet, C., M. Sittinger, et al. (2003). "The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint." Arthroscopy **19**(1): 108-10.

- Fickert S, Gerwien P, Helmert B, et al. (2012). " One-Year Clinical and Radiological Results of a Prospective, Investigator-Initiated Trial Examining a Novel, Purely Autologous 3-Dimensional Autologous Chondrocyte Transplantation Product in the Knee." Cartilage January 2012 3: 27-42
- Ficat, R. P., C. Ficat, et al. (1979). "Spongialization: a new treatment for diseased patellae." Clin Orthop Relat Res(144): 74-83.
- Frenkel, S. R. and P. E. Di Cesare (1999). "Degradation and repair of articular cartilage." Front Biosci 4: D671-85.
- Frenkel, S. R., B. Toolan, et al. (1997). "Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair." J Bone Joint Surg Br 79(5): 831-6.
- Gilbert, J. E. (1998). "Current treatment options for the restoration of articular cartilage." Am J Knee Surg 11(1): 42-6.
- Gobbi, A., E. Kon, et al. (2006). "Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review." Am J Sports Med 34(11): 1763-73.
- Goldman, R. T., G. R. Scuderi, et al. (1997). "Arthroscopic treatment of the degenerative knee in older athletes." Clin Sports Med 16(1): 51-68.
- Grandolfo, M., P. D'Andrea, et al. (1993). "Culture and differentiation of chondrocytes entrapped in alginate gels." Calcif Tissue Int 52(1): 42-8.
- Green, W. T., Jr. (1977). "Articular cartilage repair. Behavior of rabbit chondrocytes during tissue culture and subsequent allografting." Clin Orthop Relat Res(124): 237-50.
- Gross, A. E. (2002). "Repair of cartilage defects in the knee." J Knee Surg 15(3): 167-9.
- Hangody, L. and P. Fules (2003). "Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience." J Bone Joint Surg Am 85-A Suppl 2: 25-32.
- Hangody, L., G. Kish, et al. (1997). "Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 5(4): 262-7.
- Hangody, L., G. Kish, et al. (1998). "Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice." Orthopedics 21(7): 751-6.
- Hangody, L., L. Sukosd, et al. (1999). "[Repair of cartilage defects. Technical aspects]." Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 85(8): 846-57.
- Higgins, L. D., M. K. Taylor, et al. (2007). "Reliability and validity of the International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form." Joint Bone Spine 74(6): 594-9.
- Homminga, G. N., S. K. Bulstra, et al. (1990). "Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee." J Bone Joint Surg Br 72(6): 1003-7.

- Horas, U., D. Pelinkovic, et al. (2003). "Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial." J Bone Joint Surg Am **85-A**(2): 185-92.
- Horas, U., R. Schnettler, et al. (2000). "[Osteochondral transplantation versus autogenous chondrocyte transplantation. A prospective comparative clinical study]." Chirurg **71**(9): 1090-7.
- Hunter, W. (1995). "Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743." Clin Orthop Relat Res(317): 3-6.
- Imhoff, A. B., G. M. Ottl, et al. (1999). "[Autologous osteochondral transplantation on various joints]." Orthopade **28**(1): 33-44.
- Insall, J. N., D. M. Joseph, et al. (1984). "High tibial osteotomy for varus gonarthrosis. A long-term follow-up study." J Bone Joint Surg Am **66**(7): 1040-8.
- Jackson, R. W. and C. Dieterichs (2003). "The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up." Arthroscopy **19**(1): 13-20.
- Johnson, L. L. (1986). "Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status." Arthroscopy **2**(1): 54-69.
- Johnson, L. L. (2001). "Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review." Clin Orthop Relat Res(391 Suppl): S306-17.
- JW, T. (1991). "Articular cartilage drilling and osteotomy and osteoarthritis of the knee." McGinty JB (ed) Operative Arthroscopy. Raven press, New York: 325-339.
- Kim, H. K., M. E. Moran, et al. (1991). "The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits." J Bone Joint Surg Am **73**(9): 1301-15.
- Klagsbrun, M. (1979). "Large-scale preparation of chondrocytes." Methods Enzymol **58**: 560-4.
- Knutsen, G., J. O. Drogset, et al. (2007). "A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years." J Bone Joint Surg Am **89**(10): 2105-12.
- Knutsen, G., L. Engebretsen, et al. (2004). "Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial." J Bone Joint Surg Am **86-A**(3): 455-64.
- Kon, E., A. Gobbi, et al. (2009). "Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years." Am J Sports Med **37**(1): 33-41.
- Krishnan, S. P., J. A. Skinner, et al. (2006). "Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation?" J Bone Joint Surg Br **88**(1): 61-4.
- Lysholm, J. and J. Gillquist (1982). "Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale." Am J Sports Med **10**(3): 150-4.

- Macmull, S., P. K. Jaiswal, et al. (2012). "The role of autologous chondrocyte implantation in the treatment of symptomatic chondromalacia patellae." Int Orthop **36**(7): 1371-7.
- Magnussen, R. A., W. R. Dunn, et al. (2008). "Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review." Clin Orthop Relat Res **466**(4): 952-62.
- Mainil-Varlet, P., T. Aigner, et al. (2003). "Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS)." J Bone Joint Surg Am **85-A Suppl 2**: 45-57.
- Mandelbaum, B. R., J. E. Browne, et al. (1998). "Articular cartilage lesions of the knee." Am J Sports Med **26**(6): 853-61.
- Manfredini, M., F. Zerbinati, et al. (2007). "Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique." Acta Orthop Belg **73**(2): 207-18.
- Mankin, H. J. (1974). "The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (first of two parts)." N Engl J Med **291**(24): 1285-92.
- Mankin, H. J. (1982). "The response of articular cartilage to mechanical injury." J Bone Joint Surg Am **64**(3): 460-6.
- Mankin, H. J., S. Doppelt, et al. (1983). "Clinical experience with allograft implantation. The first ten years." Clin Orthop Relat Res(174): 69-86.
- Marcacci, M., E. Kon, et al. (2007). "Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow-up." Am J Sports Med **35**(12): 2014-21.
- Marcacci, M., E. Kon, et al. (2007). "Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc **15**(5): 610-9.
- Marlovits, S., F. Kutscha-Lissberg, et al. (2004). "[Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint. Techniques and results]." Radiologe **44**(8): 763-72.
- Marlovits, S., P. Zeller, et al. (2006). "Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation." Eur J Radiol **57**(1): 24-31.
- Martin, B. e. a. (1996). "Articular cartilage aging and degeneration." Sports Med Arthrosc **4**: 263-275.
- Martinek, V., P. Ueblacker, et al. (2003). "Current concepts of gene therapy and cartilage repair." J Bone Joint Surg Br **85**(6): 782-8.
- Marx, R. G., E. C. Jones, et al. (2001). "Reliability, validity, and responsiveness of four knee outcome scales for athletic patients." J Bone Joint Surg Am **83-A**(10): 1459-69.
- Maus, U., U. Schneider, et al. (2008). "[Clinical results after three years use of matrix-associated ACT for the treatment of osteochondral defects of the knee]." Z Orthop Unfall **146**(1): 31-7.
- McNickle, A. G., D. R. L'Heureux, et al. (2009). "Outcomes of autologous chondrocyte implantation in a diverse patient population." Am J Sports Med **37**(7): 1344-50.

- Melero-Martin JM, A.-R. M. (2007). "In vitro expansion of chondrocytes." Topics in tissue engineering **3**: 1-37.
- Messner, K. and J. Gillquist (1996). "Cartilage repair. A critical review." Acta Orthop Scand **67**(5): 523-9.
- Micheli, L. J., J. B. Moseley, et al. (2006). "Articular cartilage defects of the distal femur in children and adolescents: treatment with autologous chondrocyte implantation." J Pediatr Orthop **26**(4): 455-60.
- Minas, T. and T. Bryant (2005). "The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint." Clin Orthop Relat Res(436): 30-9.
- Minas, T. and S. Nehrer (1997). "Current concepts in the treatment of articular cartilage defects." Orthopedics **20**(6): 525-38.
- Mitchell, N. and N. Shepard (1987). "Effect of patellar shaving in the rabbit." J Orthop Res **5**(3): 388-92.
- Mow, V. C., M. H. Holmes, et al. (1984). "Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review." J Biomech **17**(5): 377-94.
- Nagel, A., J. N. Insall, et al. (1996). "Proximal tibial osteotomy. A subjective outcome study." J Bone Joint Surg Am **78**(9): 1353-8.
- Nehrer, S., H. A. Breinan, et al. (1998). "Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model." Biomaterials **19**(24): 2313-28.
- Nehrer, S., S. Domayer, et al. (2006). "Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair." Eur J Radiol **57**(1): 3-8.
- Nehrer, S., M. Spector, et al. (1999). "Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures." Clin Orthop Relat Res(365): 149-62.
- Niemeyer, P., Pestka, J.M., et al. (2008). "Characteristic complications after autologous chondrocyte implanatation for cartilage defects of the knee joint." AM J Sports Med **36**(11):2091-9
- Ochs, B. G., C. Muller-Horvat, et al. (2007). "[Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation]." Z Orthop Unfall **145**(2): 146-51.
- Ossendorf, C., C. Kaps, et al. (2007). "Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results." Arthritis Res Ther **9**(2): R41.
- Outerbridge, R. E. (1961). "The etiology of chondromalacia patellae." J Bone Joint Surg Br **43-B**: 752-7.
- Outerbridge, R. E. (2001). "The etiology of chondromalacia patellae. 1961." Clin Orthop Relat Res(389): 5-8.
- Panagopoulos, A., L. van Niekerk, et al. (2012). "Autologous chondrocyte implantation for knee cartilage injuries: moderate functional outcome and performance in patients with high-impact activities." Orthopedics **35**(1): e6-14.

- Perka, C., R. S. Spitzer, et al. (2000). "Matrix-mixed culture: new methodology for chondrocyte culture and preparation of cartilage transplants." J Biomed Mater Res **49**(3): 305-11.
- Peterson, L., M. Brittberg, et al. (2002). "Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability." Am J Sports Med **30**(1): 2-12.
- Peterson, L., T. Minas, et al. (2000). "Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee." Clin Orthop Relat Res(374): 212-34.
- Peterson, L., H. S. Vasiliadis, et al. "Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up." Am J Sports Med **38**(6): 1117-24.
- Pridie (1959). "A method of resurfacing osteoarthritic knee joints." J Bone Joint Surg Br **41**: 618-619.
- Resinger, C., V. Vecsei, et al. (2004). "[Therapeutic options in the treatment of cartilage defects. Techniques and indications]." Radiologe **44**(8): 756-62.
- Rodrigo, J. J., L. Sakovich, et al. (1978). "Osteocartilaginous allografts as compared with autografts in the treatment of knee joint osteocartilaginous defects in dogs." Clin Orthop Relat Res(134): 342-9.
- Rössing (2007). "Neue Technik zur arthroskopischen, autologen Chondrozytentransplantation mittels Chondrosphären." Orthopädie und Unfallchirurgie aktuell **145**.
- Roughley, P. J. and E. R. Lee (1994). "Cartilage proteoglycans: structure and potential functions." Microsc Res Tech **28**(5): 385-97.
- Rudert, M. and C. J. Wirth (1998). "[Cartilage regeneration and substitution]." Orthopade **27**(5): W309-21.
- Salzmann, G. M., J. Paul, et al. (2009). "T2 assessment and clinical outcome following autologous matrix-assisted chondrocyte and osteochondral autograft transplantation." Osteoarthritis Cartilage **17**(12): 1576-82.
- Saris, D. B., J. Vanlauwe, et al. (2009). "Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture." Am J Sports Med **37 Suppl 1**: 10S-19S.
- Schmidt, H. and E. Hasse (1989). "[Arthroscopic surgical treatment of circumscribed cartilage damage with spongiolization or Pridie drilling]." Beitr Orthop Traumatol **36**(1-2): 35-7.
- Sims, C. D., P. E. Butler, et al. (1996). "Injectable cartilage using polyethylene oxide polymer substrates." Plast Reconstr Surg **98**(5): 843-50.
- Smith, G. D., J. Taylor, et al. (2005). "Arthroscopic assessment of cartilage repair: a validation study of 2 scoring systems." Arthroscopy **21**(12): 1462-7.
- Speer, D. P., M. Chvapil, et al. (1979). "Enhancement of healing in osteochondral defects by collagen sponge implants." Clin Orthop Relat Res(144): 326-35.

- Steadman, J. R., K. K. Briggs, et al. (2003). "Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up." Arthroscopy **19**(5): 477-84.
- Steadman, J. R., W. G. Rodkey, et al. (1999). "[The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]." Orthopade **28**(1): 26-32.
- Steadman, J. R., W. G. Rodkey, et al. (2001). "Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects." Clin Orthop Relat Res(391 Suppl): S362-9.
- Steinmeyer, J. (2001). "[Drug therapy of arthrosis]." Orthopade **30**(11): 856-65.
- Stockwell, R. A. (1967). "The cell density of human articular and costal cartilage." J Anat **101**(Pt 4): 753-63.
- Stockwell, R. A. (1978). "Chondrocytes." J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol) **12**: 7-13.
- Tegner, Y. and J. Lysholm (1985). "Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries." Clin Orthop Relat Res(198): 43-9.
- Vanlauwe, J., F. Almqvist, et al. (2007). "Repair of symptomatic cartilage lesions of the knee: the place of autologous chondrocyte implantation." Acta Orthop Belg **73**(2): 145-58.
- Vanlauwe J., S. e. a. (2010). "Characterized chondrocyte implantation versus microfracture for the treatment of symptomatic cartilage defects of the knee in patients with short onset of symptoms: 60 months follow-up." ICRS Sitges, Spain.
- Vijayan, S., W. Bartlett, et al. (2012) "Autologous chondrocyte implantation for osteochondral lesions in the knee using a bilayer collagen membrane and bone graft: a two- to eight-year follow-up study." J Bone Joint Surg Br **94**(4): 488-92.
- von der Mark, K., V. Gauss, et al. (1977). "Relationship between cell shape and type of collagen synthesised as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture." Nature **267**(5611): 531-2.
- Wagner, H. (1964). "[Surgical Treatment of Osteochondritis Dissecans, a Cause of Arthritis Deformans of the Knee.]." Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot **50**: 335-52.
- Welsch, G. H., T. C. Mamisch, et al. (2010). "Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen-based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results." Am J Sports Med **38**(5): 934-42.
- Williams, R. J., 3rd and H. W. Harnly (2007). "Microfracture: indications, technique, and results." Instr Course Lect **56**: 419-28.

## 7 ANHANG

### 7.1 Ethikvotum



**MEDIZINISCHE ETHIK-KOMMISSION II**  
MEDIZINISCHE FAKULTÄT MANNHEIM  
RUPRECHT - KARLS - UNIVERSITÄT HEIDELBERG



Die Ethik-Kommission II an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat das unten genannte Forschungsvorhaben

**„Prospektive randomisierte Studie zum Vergleich unterschiedlicher Matrixassoziiert Autologer Chondrozyten-Transplantationsverfahren bei der Behandlung von isolierten Knorpeldefekten des Kniegelenkes“**

von Studienleiter: Dr. med. Stefan Fickert, Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Klinikum Mannheim GmbH, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Eingang 05.05.2008

**Internes Aktenzeichen: 2008-258M-MA**

unter Berücksichtigung nachfolgender Unterlagen:

Synopsis, Eingang vom 05.05.2008  
Patienteninformation Version 01, vom 10.04.2008  
Einwilligungserklärung Version 01, vom 10.04.2008  
Fachinformation: Chondro-Gide, Eingang vom 05.05.2008  
Arzt-Information ATROcell 3D, Eingang vom 05.05.2008  
Prüfplan vom 01.04.2008

mit den Professoren

Dr. med. Jens-Peter Striebel, apl. Professor für Anaesthesiologie (Vorsitzender)  
Dr. med. Dr. h.c. Björn Lemmer, emerit. Ordinarius für Pharmakologie und Toxikologie  
Dr. jur. Reinhard Mußgnug, emerit. Ordinarius an der Juristischen Fakultät Heidelberg  
Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Eibe-Rudolf Rey, emerit. Leiter Klinische Psychologie  
Dr. med. Peter Schmiedek, Ordinarius für Neurochirurgie und  
Frau Karin Böhrer-Ehmann, Klinikpfarrerin, Klinikum Mannheim GmbH, Universitätsklinikum

gemäß § 20 Abs. 8 MPG am 10.06.2008 mündlich beraten und folgenden Beschluss gefasst:

**Votum**

**Gegen das Vorhaben sind aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken zu erheben.**

Für dieses Votum gelten die nachfolgend formulierten Auflagen und Empfehlungen:

1. Die Med. Ethik-Kommission II ist der Auffassung, dass im Kopf der Patienteninformation und Einverständniserklärung der jeweilige Studienleiter, seine Institution und gegebenenfalls auch ein zusätzlicher Ansprechpartner für die Studienteilnehmer mit den vollständigen Anschriften und Erreichbarkeiten (Telefon/Fax) für das Studienzentrum genannt werden sollten. Wenn zusätzlich die Anschrift und Erreichbarkeit des LKP erwähnt werden soll, muss dies getrennt erfolgen.
2. Muss im Titel nicht „Matrixassoziiertes Autologes“ klein geschrieben werden??
3. Die möglichen Komplikationen sollten zu mindest in etwa quantifiziert werden?
4. Patienteninformation muss laienverständlicher sein.



5. Der Ethik-Kommission sind Mitteilungen über alle Vorkommnisse und Beinahevorkommnisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer, oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten in Verbindung mit einer begründeten Stellungnahme des Leiters der klinischen Prüfung zu übersenden und mit dem Hinweis zu versehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen/Risiko-Relation des Vorhabens verändert worden ist.
6. Ethisch relevante Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; geänderte Passagen sollten deutlich kenntlich gemacht werden.
7. Der Kommission ist die Beendigung des Vorhabens anzuzeigen.
8. Der Antragsteller hat sicherzustellen, daß die Akten und Unterlagen nach dem Abschluß des Vorhabens in seinem derzeitigen Arbeitsbereich verwahrt und ordnungsgemäß verwaltet werden.
9. Eine klinische Prüfung nach Medizinproduktegesetz muss gemäß § 20 Abs. 6 MPG bei zuständiger Behörde gemeldet werden. Alle Vorkommnisse und Beinahe-Vorkommnisse im Rahmen der o.g. Studie sind vollständig zu registrieren und gemäß § 22 MPG in Verbindung mit Anhang X Nr. 2.3.5 und Art. 10 der Richtlinie 93/42/EWG unverzüglich der zuständigen Behörde anzuzeigen.

Dieses Beratungsergebnis wurde einstimmig erzielt.

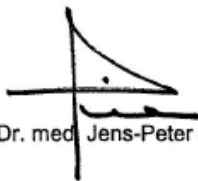
Die Medizinische Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg am Universitätsklinikum Mannheim arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Den Beratungen der Medizinischen Ethik-Kommission II liegt gemäß der gültigen Berufsordnung die maßgebende Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 zu Grunde.

Die Ethikkommission prüft gemäß § 20 Abs. 8 MPG die Voraussetzungen für eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten hinsichtlich Vertretbarkeit der Risiken, erfolgter Durchführung biologischer und bei Bedarf anderer Sicherheitsprüfungen, ggf. Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit, Qualifikation des LKP und seines Informationsstandes über die o.g. Punkte, Prüfplan Probandenversicherung und deren Angemessenheit zum Risiko.

Unabhängig vom Beratungsergebnis der Ethik-Kommission mache ich darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass Ihr nach Abschluss der Prüfung ohne Aufforderung ein kurzer, einseitiger Bericht übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, ärztliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird.

Mannheim, den 11.06.2008

  
Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

## 7.2 Lysholm-Score (Modifizierter Score nach Lysholm und Gillquist)

HINKEN		
<input type="checkbox"/> nein		5
<input type="checkbox"/> wenig oder zeitweise		3
<input type="checkbox"/> stark oder immer		1
BELASTUNG		
<input type="checkbox"/> Vollbelastung		5
<input type="checkbox"/> Gehstützen oder Stock		3
<input type="checkbox"/> Belastung nicht möglich		0
BLOCKIERUNG		
<input type="checkbox"/> keine Blockierung und kein Gefühl der Einklemmung		15
<input type="checkbox"/> Gefühl der Einklemmung aber keine Blockierung		10
<input type="checkbox"/> gelegentliche Blockierung		6
<input type="checkbox"/> häufige Blockierung		2
<input type="checkbox"/> blockiertes Gelenk bei Untersuchung		0
INSTABILITÄT		
<input type="checkbox"/> Niemals "giving way" Phänomen		25
<input type="checkbox"/> "giving way" selten während des Sports oder anderer schwerer Anstrengung		20
<input type="checkbox"/> "giving way" häufig während des Sports oder anderer schwerer Anstrengung (oder unmöglich, daran teilzunehmen)		15
<input type="checkbox"/> "giving way" gelegentlich während Tätigkeiten des Alltags		10
<input type="checkbox"/> "giving way" oft während Tätigkeiten des Alltags		5
<input type="checkbox"/> "giving way" bei jedem Schritt		0
SCHMERZEN		
<input type="checkbox"/> keine		25
<input type="checkbox"/> unregelmäßig and gering während schwerer Anstrengung		20
<input type="checkbox"/> deutlich/ausgeprägt während schwerer Anstrengung		15
<input type="checkbox"/> deutlich während oder nach dem Gehen von mehr als 2km		10
<input type="checkbox"/> deutlich während oder nach dem Gehen von weniger als 2km		5
<input type="checkbox"/> ständig		0
SCHWELLUNG		
<input type="checkbox"/> keine		10
<input type="checkbox"/> bei schwerer Anstrengung		6
<input type="checkbox"/> bei gewöhnlicher Anstrengung		2
<input type="checkbox"/> ständig		0
TREPPENSTEIGEN		
<input type="checkbox"/> kein Problem		10
<input type="checkbox"/> ein wenig beeinträchtigt		6
<input type="checkbox"/> Schritt für Schritt		2
<input type="checkbox"/> nicht möglich		0
HOCKEN		
<input type="checkbox"/> kein Problem		5
<input type="checkbox"/> wenig beeinträchtigt		4
<input type="checkbox"/> nicht über 90°		2
<input type="checkbox"/> nicht möglich		0

## 7.3 Tegner-Aktivitäts-Score

**Tegner Aktivitätsscore** (Aktivitätsscore nach Tegner und Lysholm)

Referenz:	Tegner Y, Lysholm J (1985) Rating systems in the evaluation of knee injuries. Clin Orthop 198: 43-49	
Anwendung:	Bandinstabilitäten	
Tätigkeit:	Arbeitsunfähigkeit oder Invalidenrente aufgrund der Knieprobleme	0
	Arbeit: sitzende Tätigkeiten; Spazieren auf ebenem Terrain möglich	1
	Arbeit: leichte Tätigkeiten; Spazieren auf unebenem Terrain möglich, aber kein Wandern	2
	Arbeit: leichte Tätigkeiten (z.B. Kindergärtnerin); Wettkampf und Freizeitsport: Schwimmen, Wandern möglich	3
	Arbeit: mittelschwere Tätigkeiten (z.B. LKW-Fahrer, Landarbeiter); Freizeitsportarten: Fahrradfahren, Skilanglauf, Joggen auf ebenem Terrain, mindestens 2 mal wöchentlich	4
	Arbeit: schwere körperliche Tätigkeiten (z.B. Bau-, Waldarbeiter) Wettkampfsport: Radfahren, Skilanglauf Freizeitsport: Zwei mal wöchentliches Joggen auf unebenem Terrain	5
	Freizeitsport: Tennis und Badminton, Handball, Basketball, Skiabfahrt, mindestens fünfmaliges Joggen in der Woche	6
	Wettkampfsport: Tennis, Leichtathletik, Motocross, Motorradrennen, Handball, Basketball Freizeitsport: Fußball, Bandy und Eishockey, Squash, Leichtathletik, Querfeldeinlaufen: Wettkampf- als auch Freizeitsport	7
	Wettkampfsport: Bandy, Squash oder Badminton, Leichtathletik, Skiabfahrt	8
	Wettkampfsport: Fußball (Amateurligen), Eishockey, Ringen, Turnen	9
	Wettkampfsport: Fußball, nationale und internationale Spitze	10

## 7.4 IKDC-Score

Pat. Initialen	Pat. Code	w <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> Geschlecht	Datum der Untersuchung
----------------	-----------	---	------------------------

## PATIENTENFRAGEBOGEN ZUR SUBJEKTIVEN BEURTEILUNG DES KNIES NACH IKDC

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Untersuchung. Bitte beurteilen Sie Ihre Aktivitätsstufe durch Ankreuzen der zutreffenden Aussage.

**SYMPTOME\*:**

\* Wählen Sie zur Beurteilung die höchste Aktivitätsstufe, die Sie Ihrer Meinung nach ohne erhebliche Symptome ausüben können, selbst wenn Sie auf dieser Stufe tatsächlich keine Aktivität ausüben.

**1. Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliche Schmerzen im Knie ausüben können?**

- ☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei Basketball oder Fußball  
☐ Anstrengende Tätigkeiten wie schwere körperliche Arbeit, Skilaufen oder Tennis  
☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßig körperliche Arbeit, Laufen oder Joggen  
☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit  
☐ Ich kann aufgrund meiner Schmerzen im Knie keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

**2. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen oder seit dem Auftreten Ihrer Verletzung Schmerzen?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Nie ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Ständig Schmerzen

**3. Wenn Sie Schmerzen haben, wie stark sind diese?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Keine Schmerzen ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Unerträgliche Schmerzen

**4. Wie steif oder geschwollen war Ihr Knie während der vergangenen 4 Wochen oder seit dem Auftreten Ihrer Verletzung?**

- ☐ Überhaupt nicht  
☐ Leicht  
☐ Mäßig  
☐ Sehr  
☐ Extrem

**5. Was ist die höchste Aktivitätsstufe, die Sie ohne erhebliches Anschwellen Ihres Knies ausüben können?**

- ☐ Sehr anstrengende Aktivitäten wie Springen oder Drehbewegungen bei Basketball oder Fußball  
☐ Anstrengende Tätigkeiten wie schwere körperliche Arbeit, Skilaufen oder Tennis  
☐ Mäßig anstrengende Aktivitäten wie mäßig körperliche Arbeit, Laufen oder Joggen  
☐ Leichte Aktivitäten wie Gehen, Haus- oder Gartenarbeit  
☐ Ich kann aufgrund des geschwollenen Knies keine der oben genannten Aktivitäten ausführen.

**6. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen oder seit dem Auftreten Ihrer Verletzung ein in der Bewegung blockiertes Knie oder ist Ihr Knie aus- und wieder eingeschnappt?**

- ☐ Ja    ☐ Nein



## 7.5 sf-36

Pat. Initialen	Pat. Code	w <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> Geschlecht	Datum der Untersuchung
----------------	-----------	---	------------------------

### PATIENTENFRAGEBOGEN ZUM GEGENWÄRTIGEN GESUNDHEITZUSTAND NACH IKDC

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Untersuchung. Bitte beurteilen Sie Ihren Gesundheitszustand durch Ankreuzen der zutreffenden Aussage.<sup>1</sup>

**1. Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand beurteilen:**

- ☐ Hervorragend
- ☐ Sehr gut
- ☐ Gut
- ☐ Mäßig
- ☐ Schlecht

**2. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Allgemeinzustand im Vergleich zu Ihrem Allgemeinzustand vor einem Jahr beurteilen?**

- ☐ Viel besser als vor 1 Jahr
- ☐ Etwas besser als vor 1 Jahr
- ☐ Genauso wie vor 1 Jahr
- ☐ Etwas schlechter als vor 1 Jahr
- ☐ Viel schlechter als vor 1 Jahr

**3. Es folgt eine Aufstellung der Aktivitäten, die an einem typischen Tag anfallen können. Werden diese durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand eingeschränkt? Wenn ja, in welchem Umfang?**

	Ja, sehr eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. Anstrengende Tätigkeiten wie Laufen, schwere Gegenstände heben, an anstrengenden Sportarten teilnehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Mäßig anstrengende Tätigkeiten, wie z. B. einen Tisch umstellen, Staubsaugen, Kegeln oder Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. eingekauftes hochheben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Einige Stufen einer Treppe hochgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Mehrere Treppen hochgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Sich bücken, knien oder in die Hocke gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Mehr als 1,5 km gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Mehrere Straßenblöcke gehen (< 1500 m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. einen Straßenblock gehen (300 - 500 m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>1</sup> Für die zuverlässige Beurteilung dieser neuen Behandlungsmethode ist es entscheidend, dass Sie diesen Fragebogen vollständig und genau ausfüllen.

**4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Verfassung Probleme bei Ihrer Arbeit oder mit anderen regelmäßigen täglichen Aktivitäten?**

- |  | Ja                       | Nein                     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a. Ich musste die für meine Arbeit oder andere Aktivitäten vorgesehene Zeit reduzieren.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Ich konnte nicht so viel leisten, wie ich wollte  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Ich war in meiner Arbeit oder in anderen Aktivitäten eingeschränkt.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Ich hatte Schwierigkeiten, meine Arbeit oder andere Aktivitäten auszuführen (ich musste mich dabei z. B. besonders anstrengen). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme Schwierigkeiten bei Ihrer Arbeit oder anderen regelmäßigen täglichen Aktivitäten?**

- |   | Ja                       | Nein                     |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a. Ich musste die für meine Arbeit oder andere Aktivitäten vorgesehene Zeit reduzieren.         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Ich konnte nicht so viel leisten, wie ich wollte.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Ich habe meine Arbeit oder andere Aktivitäten nicht so sorgfältig wie gewöhnlich ausgeführt. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**6. Inwieweit haben Ihre körperliche Verfassung oder seelischen Probleme Ihre normalen gesellschaftlichen Aktivitäten mit der Familie, Freunden, Nachbarn oder anderen Gruppen in den vergangenen 4 Wochen beeinträchtigt?**

- ☐ Überhaupt nicht
- ☐ Etwas
- ☐ Mäßig stark
- ☐ Ziemlich stark
- ☐ Extrem stark

**7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?**

- ☐ Keine Schmerzen
- ☐ Sehr gering
- ☐ Gering
- ☐ Mäßig stark
- ☐ Stark
- ☐ Sehr stark

**8. Inwieweit wurde Ihre normale Arbeit (einschließlich Arbeit außerhalb des Hauses und Hausarbeit) während der vergangenen 4 Wochen beeinträchtigt:**

- ☐ Überhaupt nicht
- ☐ Etwas
- ☐ Mäßig stark
- ☐ Ziemlich stark
- ☐ Extrem stark

9. Die folgenden Fragen betreffen Ihren Gemüts- und Allgemeinzustand in den vergangenen 4 Wochen. Kreuzen Sie bitte für jede Frage die Antwort an, die Ihre Situation am besten beschreibt. Wie oft hatten Sie dieses Gefühl in den vergangenen 4 Wochen?

	Immer	Fast immer	Ziemlich oft	Manchmal	Gelegentlich	Nie
a. Waren Sie durchweg voll Energie und Schwung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Waren Sie sehr nervös?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Waren Sie ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Hatten Sie viel Energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Fühlten Sie sich niedergeschlagen und traurig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Fühlten Sie sich erschöpft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Waren Sie glücklich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Fühlten Sie sich müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Wie häufig wurden Ihre gesellschaftlichen Aktivitäten (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) in den vergangenen 4 Wochen durch Ihre körperliche Verfassung oder seelischen Probleme beeinträchtigt?

- ☐ Immer  
☐ Die meiste Zeit  
☐ Manchmal  
☐ Selten  
☐ Nie

11. Inwieweit sind die folgenden Angaben in Bezug auf Ihre Person RICHTIG oder FALSCH?

	Unbedingt richtig	Überwiegend richtig	Ich weiß nicht	Überwiegend falsch	Unbedingt falsch
a. Ich glaube, ich bin etwas krankheitsanfälliger als andere Leute.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Ich bin so gesund wie jeder andere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Ich erwarte, dass sich mein Gesundheitszustand verschlechtert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Mein Gesundheitszustand ist ausgezeichnet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

## 8 LEBENSLAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Benjamin Helmert  
Geburtsdatum: 09. November 1981  
Geburtsort: Leimen  
Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder  
Vater: Michael Helmert  
Mutter: Sigrid Späte-Helmert

### SCHULISCHER WERDEGANG

1989 – 1992                      Grundschule Schwarzach  
1992 – 2001                      Auguste-Pattberg-Gymnasium Mosbach-Neckarelz  
22. Juni 2001                      Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2004/05                      Beginn des Studiums der Medizin/Zahnmedizin  
   an der Universität Heidelberg  
14. September 2006              1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
25. November 2010              2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
29. November 2010              Approbation



## 9 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt PD Dr.med. Stefan Fickert für die Überlassung dieser Arbeit und die Betreuung während der Zeit vom Beginn der Datenerhebung, über die Zeit im Praktischen Jahr bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Weiter gilt mein Dank den Mitstreitern in der Studiengruppe Dr. med. Thorsten Schattenberg und Dr. med. Philip Gerwien sowie den Mitarbeitern der Ambulanz des OUZ Mannheim für die Unterstützung bei der Betreuung der Patienten und Frau Steinberger vom Promotionsbüro des UMM Mannheim für die Unterstützung bei formellen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie und hier insbesondere meiner geduldigen Ehefrau Isabell und meinen Kindern Noah und Lina sowie meinem Großvater Gerhard Helmert, die mich jederzeit ermutigt haben „dranzubleiben“ und über Studium und Promotion an mich geglaubt und mich unterstützt haben.